

Aus dem Medizinischen Zentrum für Pathologie
Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. R. Moll
Abteilung für Neuropathologie
(Leiter: Prof. Dr. H. D. Mennel)

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg,
Standort Marburg

Die Entwicklung der Hirntumorklassifikation seit der Ära der
Mikroskopie bis heute

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin dem Fachbereich
Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Le Phuong Weng

aus Saigon (Vietnam)

Marburg, 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am: 01.12.2005

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch
Referent: Prof. Dr. H. D. Mennel
Korreferent: Prof. Dr. D. Hellwig

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG: BIOLOGIE UND EPISTEMIOLOGIE DER HIRNTUMORKLASSIFIKATION....	1
2. MATERIAL UND METHODEN	8
3. ERGEBNISSE	9
3.1. Die Entwicklung der Vorstellung zur Gliogenese von den Anfängen bis zum Aufkommen der Immunhistochemie	9
3.2. Die Entwicklung der Hirntumorklassifikation	23
3.2.1. In Abhängigkeit der Pathologie: Kasuistische Vorstellungen und frühe Konzepte	23
3.2.2. Die Suche nach einer biologischen Grundlage	32
3.2.3. Das zytogenetische Konzept	38
3.3. Die Begegnung Percival Bailey – Pio Del Rio Hortega.....	43
3.3.1. Der Aufbau einer zytogenetischen Hirntumorklassifikation	43
3.3.2. Frühe Bemühungen um prognostische Fragen und der Beginn einer Gradierung.....	49
3.4. Die Entwicklung beider Forschungsgebiete:	53
3.4.1. Die Entwicklung der zytogenetischen Vorstellung: Gliogenese im Lichte der modernen Konzepte.....	53
3.4.2. Vereinfachung der Klassifikation – Fortführung der Gradierungsbemühungen.....	68
3.5. Der Einfluss neuer Methoden, besonders der Immunhistochemie und Molekularbiologie auf die weitere Entwicklung der Hirntumorklassifikation.....	77
4. DISKUSSION.....	86
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	94
6. LITERATUR.....	97

1. Einleitung und Problemstellung: Biologie und Epistemologie der Hirntumorklassifikation

Hirntumoren sind nur ein kleiner Teilbereich des „Krebsproblems“ und sind zahlenmäßig nur gering unter den Körpertumoren vertreten. Es mögen etwa 2-4% aller Tumoren intrakraniell wachsen (Zülch und Mennel, 1974, Jellinger, 1987, Mennel, 1988). Hirntumoren stehen deshalb weniger im Blick der Öffentlichkeit: Es sind die Geschwülste der parenchymatösen Organe, Lunge, Mamma, Verdauungstrakt und andere, die aufgrund ihrer Häufigkeit starke Beachtung finden. Allerdings zeigen Hirntumoren einige Besonderheiten, aufgrund derer sie in der Krebsforschung eine gewisse Sonderstellung einnehmen.

Die allgemeine Onkologie ist die Lehre von den Tumoren, die „Geschwulstlehre“. Tumor bedeutet im eigentlichen Sinne Schwellung; in dieser Bedeutung wird es noch in der allgemeinen Chirurgie gebraucht (Gall et al. 1986), jedoch besteht eine Übereinkunft in der medizinischen Terminologie, mit Tumor im Wesentlichen ein Neoplasma zu bezeichnen: Das heißt eine Neubildung, die sich den Regeln der Organisation des Organismus mehr oder weniger deutlich entzieht.

Im Besonderen ist damit ein maligner Tumor gemeint, der dann auf Kosten des Organismus gleichsam als Parallelwachstum auftritt und diesem Nahrung entzieht und ihn gleichsam „überwuchert“. Aus diesem Verhalten des malignen Wachstums erklärt sich auch das abwehrende, ängstliche Verhalten, das unsere Zivilisation dieser Erkrankung entgegenbringt (Sontag, 1996)

Bekanntlicherweise sind Krebserkrankungen ein erhebliches soziologisches Problem. Sie stellen eine der häufigsten Todesursachen in unserer Zeit dar (Mennel, 1988) und sind ihres weitgehend unabwendbaren schicksalhaften Verlaufes gefürchtet. Erhebliche Therapieanstrengungen in den letzten Jahrzehnten haben zu deutlicher Kostensteigerung im Gesundheitswesen geführt bei bis jetzt noch nicht durchschlagendem Erfolg gegenüber vielen Formen des malignen Wachstums.

Klinik und Pathologie geben Kriterien für Malignität an. Darunter fallen vor allem die invasive, zerstörende Wachstumsart, die Bildung von Tochtergeschwülsten (Metastasierung) und von der pathologischen Seite eine Anaplasie oder Entdifferenzierung. Während die invasive destruktive Wachstumsart zur Funktionsminderung am Ort des Wachstums führt, ist die Metastasenbildung als Fernwirkung und Generalisierung dieser Erkrankung zu deuten. Die pathologisch-anatomisch, mit morphologischen Mitteln fassbare Anaplasie kann als Maß der Entfernung der Geschwülste vom ursprünglichen Gewebe angesehen werden. Sie wird definiert als fortschreitender Verlust der organischen Struktur und damit als Disorganisation auf zellulärer und geweblicher Ebene. Grundregel für die Bedeutung dieser Anaplasie ist die Tatsache, dass eine zunehmende Entdifferenzierung – morphologische Anaplasie – als Kriterium der Wachstumsgeschwindigkeit, der Malignität angesehen werden kann. Diese pathologische Faustregel, die allerdings zahlreiche Ausnahmen kennt, kann als Grundlage für die Beurteilung des Wachstumsverhaltens in der Onkologie überhaupt dienen.

Demgegenüber besitzen Tumoren im intrakraniellen Raum vielfach Eigenschaften, die sie von der allgemeinen Geschwulstlehre unterscheiden:

1. Die Regel, dass invasives Wachstum ein Malignitätskriterium im intrakraniellen Raum darstellt, ist für die Beurteilung der Wirkung einer Geschwulst im Schädelinnenraum wenig relevant: Die Kerngruppe der intrakraniellen Tumoren, die Gliome, wachsen primär immer invasiv, unabhängig davon, ob ihre inhärente Wachstumstendenz langsam oder stark beschleunigt ist (siehe Punkt 2); auch ein nicht invasives Wachstum, das im Schädelinnenraum nur verdrängend „wäre“, führt aufgrund des Hirndruckes zum Tode (siehe Punkt 3).
2. Die Tumoren des Hirnparenchyms wachsen offenbar immer invasiv und/oder weitgehend diffus. Dies bedeutet, dass eine Entfernung im Gesunden nach allgemeiner Übereinstimmung der neuroonkologischen Wissenschaft und Praxis nicht möglich ist (Schlegel et al. 2003); entsprechend wird die neurochirurgische Therapie in der Regel als volumenmindernd und kaum je als kurativ anzusehen sein.
3. Aufgrund der Begrenzung des intrakraniellen Raumes wird jede Geschwulst ohne Rücksicht auf ihr inhärentes langsames oder beschleunigtes Wachstum zum letalen Ausgang. Somit sind alle intrakraniellen Geschwülste klinisch maligne (Zülch und Mennel, 1974).
4. Die Metastasierung ist für die Malignitätsbeurteilung intrakranieller Tumoren unbedeutend. Distant Metastasen primär intrakranieller Tumoren gehören zu den Ausnahmen (Mennel, 1988). Einzelne primitive intrakranielle Tumoren metastasieren mit einer gewissen Regelmäßigkeit auf dem Liquorwege und bereiten deshalb erhebliche therapeutische Probleme. Hier handelt es sich jedoch um eine

Minderheit. Die große Masse intrakranieller Geschwülste bildet keine Metastasen, sodass dieses allgemeine Malignitätskriterium für Hirntumoren irrelevant ist.

Diese einzigartigen Eigenschaften des intrakraniellen Geschwulstwachstums, besonders die Tatsache, dass alle intrakraniellen Tumoren zum Hirndruck und damit zum Hirntod führen, war sowohl für das therapeutische Vorgehen bei solchen Geschwülsten als auch natürlich für die Frage der Beurteilung ihrer Dignität und deren Kriterien eine besondere Herausforderung.

Es ergab sich folgende schwierige Situation: Einerseits musste jede intrakranielle Raumforderung, da unbehandelt zum Hirndruck führend, zur Intervention herausfordern, andererseits aber ist und bleibt jedoch die Intervention am zentralen Nervensystem für das Leben und die personale Integrität des Patienten außerordentlich bedrohlich. Allerdings stand in der geschichtlichen Entwicklung die Frage, ob es überhaupt möglich ist, am Hirn zu intervenieren, ganz im Vordergrund. Deshalb wurden bei den frühen Versuchen im Bereich der Neurochirurgie nicht so sehr die pathologisch-anatomischen Voraussetzungen für eine Operation entscheidend als vielmehr die lokalisatorischen Bedingungen. Erst nachdem, beginnend bei Franz Josef Gall (Zülch, 1975, Mennel, 2003) und den Vorgängern, Grundzüge der Lokalisationslehre bekannt waren und deren neurologischen Funktionsausfälle eine gewisse topische Diagnose erlaubten, war es möglich, gezielt Tumoren operativ anzugehen. Das hatte zur Folge, dass in den Frühstadien der Neurochirurgie vor allem die Zusammenarbeit zwischen dem neurologisch tätigen Chirurgen und dem lokalisatorisch tätigen Neurologen gefragt war. Solche paarweisen Zusammenarbeiten waren höchst erfolgreich in England

(Clarke/Jackson/Horsley) und Deutschland (Oppenheim/Krause). Erst nach-dem die Fragen der Lokalisation im Bereich der Neurochirurgie ausgehend „verinnerlicht“ worden waren, nämlich mit zunehmender Größe der Sammlungen von operativen Präparaten, stellte sich die Frage nach einer sinnvollen Ordnung der Tumoren. Die vielfältigen klinischen Verläufe – vor und nach der Operation – sollten durch Kriterien zusammengefasst werden, die über die klinische Lokalisation hinausgingen. Hier boten sich empirische Kriterien als Ordnungsprinzip an, jedoch auch und vor allem angesichts der Entwicklung der naturwissenschaftlichen Medizin, Kriterien der pathologischen Anatomie.

Hiermit war die Frage nach dem Ordnungsprinzip gestellt. Ordnungsprinzipien stellen Paradigmen im Bereich der empirischen Wissenschaften dar. Sie legen für bestimmte Zeiträume den Gang einer Forschungsrichtung fest und sind vielfachen kulturell - soziologischen Einflüssen unterworfen, nicht zuletzt den Bedürfnissen der Klinik und den Heilserwartungen der betroffenen Patienten. Dies gilt insbesondere für die Medizin, jedoch auch für andere Naturwissenschaften, deren letztlisches Ziel eine Anwendung im zivilisatorischen Raum darstellt. Es kommt von Zeit zu Zeit zu Paradigmenwechseln (Kuhn, 1962).

Bekanntlich ist solch ein Paradigmenwechsel in den letzten Jahren mit der Hinwendung zur Molekularbiologie in den Lebenswissenschaften, aber vor allem auch in der Medizin, im Gange. Paradigmenwechsel tendieren erfahrungsgemäß dazu, die früheren Vorstellungen zugunsten der neuen stark zu relativieren, wenn nicht insgesamt über Bord zu werfen. Unter dem Druck der therapeutischen Bemühungen, die bei den Hirntumoren besonders scharf gestellt sind (siehe oben),

und angesichts der relativen Erfolglosigkeit dieser Bemühungen gab es in der Neuroonkologie bezüglich der Ordnungsprinzipien schon frühere Paradigmenwechsel, bei denen allerdings eine komplette Änderung des Gesichtspunktes auch wieder partiell revidiert werden musste.

Dies soll in der vorliegenden Arbeit aufgezeigt werden. Somit ist die Fragestellung, die in dieser Arbeit bearbeitet werden soll, folgende:

Inwieweit sollten die gesammelten Daten und Befunde, seien sie empirischer, seien sie pathologisch-morphologischer Natur, in die neuen molekulargenetischen Betrachtungen des Tumorwachstums im intrakraniellen Raum miteinbezogen werden? Oder anders formuliert: Besteht die Gefahr, dass durch die neuen molekularbiologischen Betrachtungsweisen die mit erheblicher Mühe und großem Fleiß zuvor gesammelten Daten auf dem Misthaufen der Geschichte verlorengehen ?

Um diese Fragestellung ausreichend beurteilen zu können, ist die Darstellung der Voraussetzung und der Entwicklung der Kriterien, wie Hirntumoren seit Beginn einer wissenschaftlichen Bearbeitung des Themas (und auch vorher) beurteilt wurden, von Bedeutung. Thema dieser Arbeit ist die historische Skizze dieses Prozesses. Dabei wird die Geschichte vor der Bildung eines ersten umfangreichen Paradigmas, nämlich der zytogenetischen Auffassung durch Harvey Cushing und Percival Bailey, lediglich kurz kasuistisch dargestellt. Die weitere Analyse bezieht dann die zytogenetische Betrachtungsweise, eine empirisch-pragmatische Vorgehensweise und eine gewisse Rückbesinnung auf die zytogenetische Darstellung durch die Immunhistochemie mit ein. Auch das derzeitige Ende der Molekular-

biologischen Paradigmenbildung, die noch in vollem Gange ist, wird kurz gestreift.

2. Material und Methoden

Es handelt sich um eine historische Arbeit. Dabei wird versucht, sowohl aus den textlichen Beschreibungen als auch den Abbildungen, die Voraussetzungen und Entwicklung der Kriterien für die Hirntumor-klassifikation darzustellen. Dieser historische Prozess wird anhand der verschiedenen Literaturquellen nachgebildet. Es wurde am Leitfaden der gängigen Lehrbücher des deutschsprachigen Raumes (Zülch, 1951, 1956, Arendt, 1964, Jänisch et al. 1976, Mennel, 1988) die Entwicklung der Nomenklatur, Klassifikation und Begriffsbildung in den entsprechenden Originalarbeiten untersucht und verglichen. Dabei spielt der Vergleich und die Beurteilung der einschlägigen Abbildungen eine wichtige Rolle. Zeichnungen oder frühe Photographien erlauben oft eine bessere Beurteilung der Befunde als reine Beschreibungen. Dies gilt sowohl für die Darstellung der Gliogenese als auch für die Beschreibung der Tumorentitäten.

3. Ergebnisse

3.1. Die Entwicklung der Vorstellung zur Gliogenese von den Anfängen bis zum Aufkommen der Immunhistochemie

Die historische Entwicklung der Forschung über die Glia und die Gliogenese geht im Wesentlichen zurück auf die Mitte des 19. Jahrhunderts. In dessen erster Hälfte waren mit der Verbesserung der mikroskopischen und vorbereitenden Technik schon wesentliche Vorarbeiten geleistet worden. Die erste Identifizierung der einzelnen Zellelemente des menschlichen Körpers beginnt mit der Grundlegung der tierischen Zellen- und Gewebelehre. Als deren Begründer gilt Theodor Schwann (Abb. 2). 1839 erschien sein grundlegendes Werk „mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Tiere und Pflanzen“, welche die Erforschung der Neuroglia entscheidend beeinflusst hatte. Zuvor im Jahre 1834 hatte allerdings Jan Evangelista Purkinje (Abb. 1) in Prag schon menschliche Zellen als Abbildung dargestellt. Hierbei handelte es sich auch um Nervenzellen, die später nach ihm benannt wurden und heute als „Purkinje-Zellen“ bekannt sind und zu den größten Zellen im menschlichen Nervensystem gehören (Mennel, 1998).

Parallel dazu erschienen die ersten Berichte über eine Art Zwischensubstanz im Rückenmark, sodass man mit von Lenhossék (1895) auch die Erforschung der Neuroglia im frühen 19. Jahrhundert beginnen lassen kann. Sie nahm ihren Anfang bereits im Jahr 1811, als Gebhard Georg Theodor Keuffel durch eine bestimmte Technik „Gliabalken“ darstellen konnte, die die weiße Substanz durchsetzten. Er nannte damals diese Substanz einen „verdichteten Zellstoff“ oder

„Neurilem des Rückenmarkes“. Die nächste historische Angabe findet sich 1844 bei Friedrich Arnold. Er beschrieb eine „körnige Grundmasse, in die die Nervenzellen eingebettet sind“.



Abb. 1: Jan Evangelista Purkinje



Abb. 2: Theodor Schwann

Der Terminus „Neuroglia“ geht offenbar auf Rudolf Virchow zurück, er wurde im Jahr 1856 von Rudolf Virchow geprägt (Abb. 3). Rudolf Virchow erkannte den Unterschied zwischen der Neuroglia und dem echten Bindegewebe. Die Neuroglia (Nervenkitt) wurde zunächst als eine Kittsubstanz verstanden, *„welche als eine homogene intercellulare Substanz in dem Gehirn, dem Rückenmark und den höheren Sinnesnerven gebildet wird, in welche die nervösen Elemente eingesenkt sind“*. Diese interstitielle Bindesubstanz wurde somit einer Art Kitt gleichgesetzt, im Englischen als „Glue“, im Griechischen „glia“ und im lateinischen „gluten“ (Haller, 1966). Die Begriffsbildung Neuroglia entstammt somit ihrer vermuteten „bindenden“ Funktion

wegen, durch die die nervösen Elemente zusammengehalten werden (Schiller, 1986). Virchow beschrieb 1871 in der vierten Auflage seiner Cellularpathologie: *„die Neuroglia ist ein Zwischengewebe und unterscheidet sich vom eigentlichen Bindegewebe strukturell. Die Zellen sind kugelig und fortsatzlos; das Gewebe ist feinkörnig und gebrechlich. Dieses verdichtet sich besonders an den Gefäßen und bildet als eine innere Oberflächenschicht das Ependym“* (zitiert nach Niessing et al. 1980). Eine isolierende Funktion der Neuroglia wurde damals nur vermutet.



Abb. 3: Rudolf Virchow

Im Gegensatz zu Virchow hatte Albert von Kölliker schon 1855 gefunden, dass die Zellen der Zwischensubstanz Fortsätze besitzen. Allerdings gründete sich der Nachweis dieser Zellen zu diesem Zeitpunkt lediglich auf dem Prinzip „per exclusionem“. Die erste bildliche Darstellung einer Sternzelle geht auf Otto Carl Friedrich

Deiters 1865 zurück (Weigert, 1895, Niessing et al. 1980). Er unterschied in seiner richtungsgebenden Untersuchung drei Bestandteile der Zwischensubstanz: 1. echte Bindegewebsfasern. 2. eine schwammig-poröse Grundmasse und 3. Zellen, die von ihm als „Zelläquivalente“ benannt wurden. Bei diesen Zellen ist wenig oder kein Protoplasma nachweisbar. Diese Zellen wurden später auch „Deiters-Zellen“ genannt. Andere Bezeichnungen für die Gliazellen, etwa Spinnenzellen oder Pinselzellen gehen auf Jastrowitz (1870,1872) und Boll (1874) zurück. Sie bringen den Formunterschied der Astrozyten gegenüber den Nervenzellen zum Ausdruck.

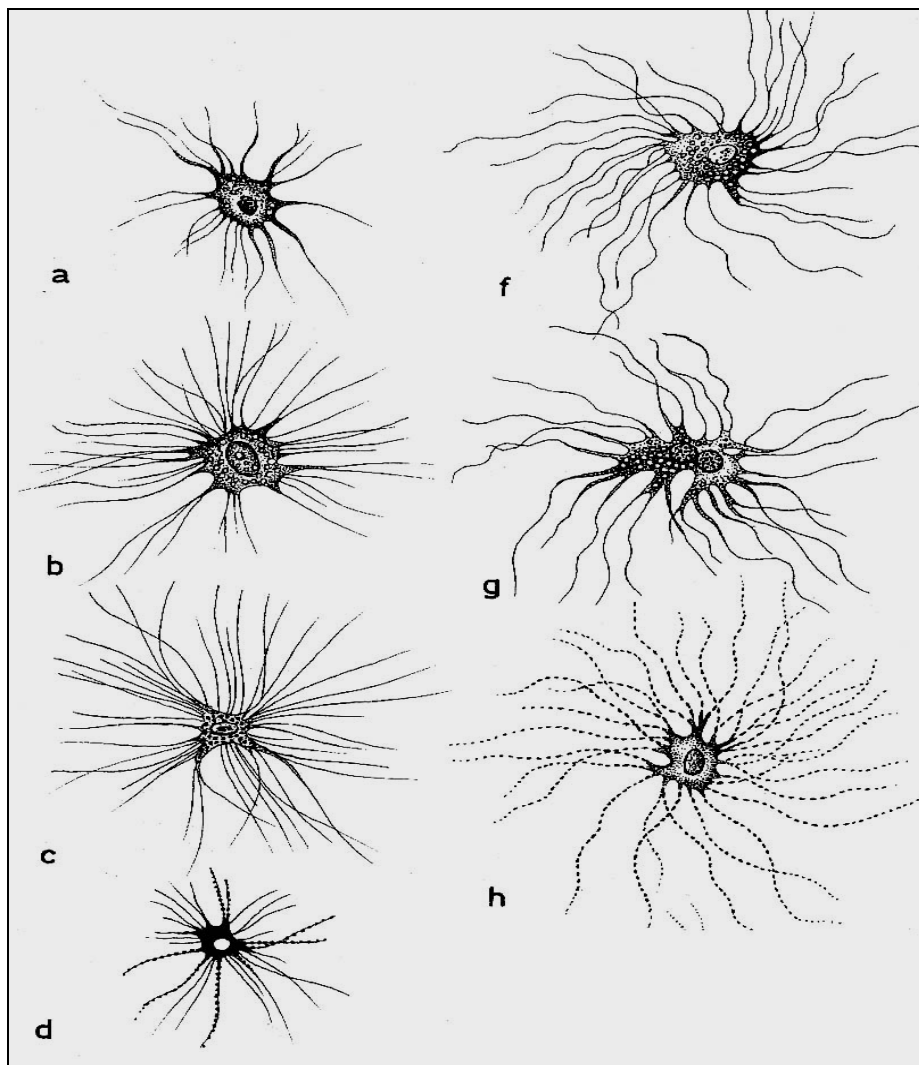


Abb. 4: Gliaelemente aus den oberflächlichen (a, b, f, g) und tiefen Schichten der Großhirnrinde. Golgi-Versilberung, (nach Golgi, 1894)

Die nächste Periode der Untersuchung der Neuroglia ist gekennzeichnet durch die Namen Golgi und Cajal. Camillo Golgi konnte zunächst die Angaben von Deiters im Wesentlichen bestätigen (Abb. 4). Mit der Entwicklung seiner Imprägnationsmethode gelang es ihm 1871, Zellkörper und Zellfortsätze sowohl der Nervenzellen als auch der Gliazellen darzustellen; denn vorher hatte man nur Färbung wie Carmin oder Nigrosin benutzt. Somit konnten mittels der Golgi-Versilberung grundlegende Befunde erhoben werden. Nun konnte auch die Beziehung der Gliazellen zu den Gefäßen gesehen und studiert werden. In Anerkennung dieses Fortschrittes wurden die Deiters-Zellen von Kölliker auch als „Golgi-Zellen„ genannt (Niessing et al. 1980). Die heute noch gebräuchliche Bezeichnung „Astrozyt (sternförmige Zelle)“ geht auf Carl Weigert und Albert von Kölliker sowie Lenhossék zurück und löst somit die Termini „Deiters-Zellen oder Golgi-Zellen“ ab. Die Natur der Faserglia wurde durch die Methode von Golgi und Weigert nachgewiesen (Tower, 1988), wobei Fromman (1877) und wohl auch Popoff (1893) die Gliafasern als Zellausläufer beobachtet hatten.

Eine ausführliche Darstellung der Astrozyten (Abb. 6,7) mit zahlreichen Zeichnungen stammt von Carl Weigert (Abb. 5). Seine Monographie (1895) stellt einen Meilenstein in der Gliaforschung dar. Er konnte mit seiner die Fasern elektiv hervorhebenden Färbung folgende Beobachtungen machen:

1. Die Gliafasern sind sehr gut sichtbar; sie stellen sich in ähnlicher Weise dar, wie dies heute noch am Paraffinschnitt mit der Methode nach Kanzler gebräuchlich ist.
2. Er und viele seiner Zeitgenossen waren der Meinung, dass die Gliafasern unabhängig vom gliösen Zellkern seien – ähnlich wie bei

den bindegewebigen Faserstrukturen. Sie wurden als eine Zwischen-substanz aufgefasst.

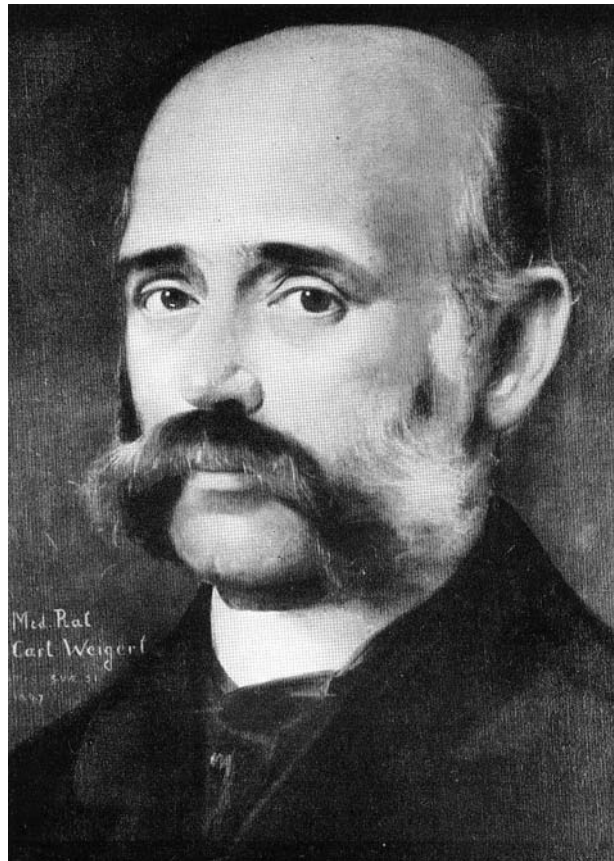


Abb. 5: Carl Weigert

Trotz des Fortschrittes mit der neuen Färbtechnik erkannte Weigert selbst noch Mängel seiner Färbmethode, nämlich dass „*die Methode unfähig ist, die Entwicklungsgeschichte der Neuroglia weit zurück zu verfolgen*“. Dennoch hatte er mit der Beschreibung und Darstellung der normalen Topographie der Neuroglia einerseits Hinweise auf das Vorhandensein eines architektonischen Prinzips und anderseits eine grundlegende Erkenntnis für die spätere Gliaforschung geliefert. In seiner Veröffentlichung „Kenntnis der normalen menschlichen Neuroglia“ beschrieb er die Gliafasern mit den folgenden Eigenschaften:

1. *sie unterscheiden sich von den kollagenen und elastischen Fasern des Bindegewebes.*
2. *sie sind starr geschwungen, nicht hohl und nicht geschlängelt.*
3. *sie sind glatt, ohne körnige Beschaffenheit, ohne Varikositäten, ohne konische oder flaschenförmige Erweiterungen, ohne moosartige Beschaffenheit.*
4. *sie haben keine Anastomosen; Faserteilungen werden nicht beobachtet.*
5. *Bei pathologischen Prozessen (z.B. progressive Paralyse) reagieren sie wie die Fasern der Bindesubstanzen durch Verdickung, d.h. sie wuchern, wenn das nervöse Gewebe zugrunde geht.*

Der letzten Beobachtung zufolge kommt der Neuroglia eine raumausfüllende Aufgabe mit physiologischer Bedeutung zu. Weigert hat damit auch das Prinzip der „reaktiven Gliose“ vorweggenommen. Statische Gesetze wie Druck-, Zug- und Scherfestigkeit hatte er außerdem für die verschiedenen Geflechtformen und deren typischer Anordnung der Neuroglia in den verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems als mögliche Erklärung in Betracht gezogen.

Bezüglich der Herkunft der Glia setzt sich Weigert vor allem mit einer Darstellung der spanischen Schule auseinander, die unter Einbeziehungen der Resultate von Cajal und von Sala y Pons (1894) vorgelegt wurde. Es handelt sich hierbei um eine interessante kontroverse Spekulation, die aber in unserem Zusammenhang nicht ausführlich wiedergegeben werden muss.

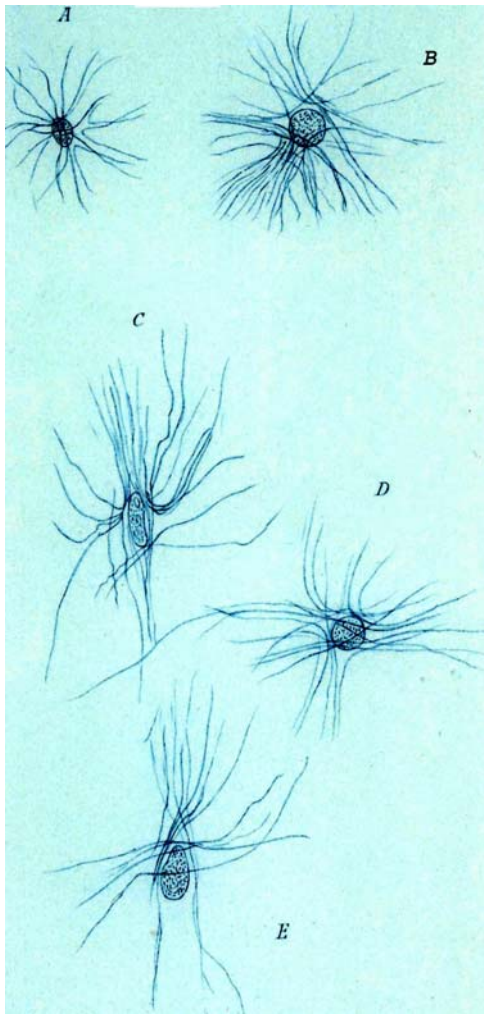


Abb. 6: Astrozytenformen mit Faserelementen außerhalb der Zellen. Methylviolett-Methode (nach Weigert, 1895)



Abb. 7: Gliafasern-Darstellung des normalen menschlichen Vorderhorns nach Weigert-Färbung (nach Spielmeier, 1922)

Ein weiterer Fortschritt wurde durch den epochemachenden Beitrag Albert von Köllikers fast gleichzeitig mit Weigert erzielt. Im Gegensatz zu Carl Weigert hatte Albert von Kölliker im Handbuch der Gewebelehre des Menschen (1896) Astrozyten mit der Golgi-Versilberung so dargestellt, dass man ihre Beziehung zu den Gefäßen sehen kann. Außerdem konnte man annehmen, dass die Fortsätze der Astrozyten Teile der Zelle selbst sind. Er führte auch die Begriffe: Lang- und Kurzstrahler (Abb. 8,9) ein. Die Kurzstrahler finden sich vor allem in der grauen, die Langstrahler in der weißen Substanz. Die Körper beider Zellen sind auch verschieden; sie haben bei den

Kurzstrahlern im Allgemeinen eine sternförmige Gestalt, bei den Langstrahlern sind sie mehr verlängert und stark abgeplattet. Kölliker beobachtete auch, dass alle Gliazellen Fortsätze haben.

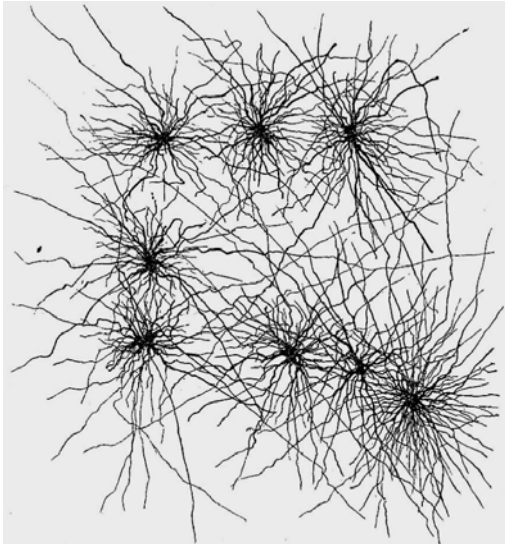


Abb. 8: Langstrahler nach Koelliker aus der weißen Substanz der menschlichen Hirnrinde mit der Golgi-Versilberung (nach Kölliker, 1896)

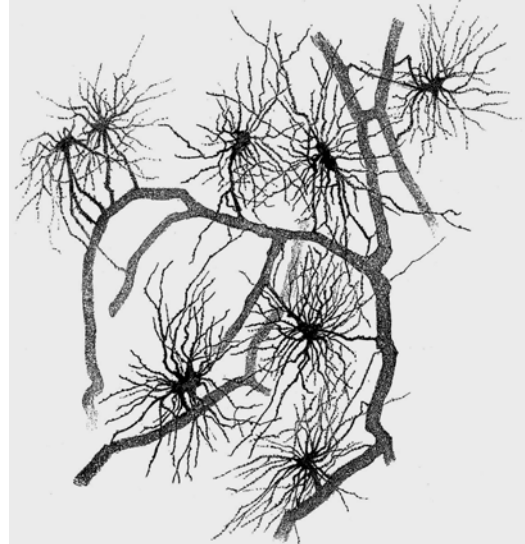


Abb. 9: Kurzstrahler nach Koelliker mit Gefäßkontakten aus der Endhemisphäre mit der Golgi-Versilberung (nach Kölliker, 1896)

Wie Golgi war Kölliker entgegen Weigert der Meinung, dass die Gliafasern zum Zytoplasma der Astrozyten gehören oder wenigstens durch das Zytoplasma oder den Zell-Leib hindurchziehen.

Eine weitere Formuntergliederung der Gliazellen war von Retzius (1894) in fünf Zelltypen vorgenommen worden. Er benannte sie als Stern-, Schwanz-, Fußstern-, sanduhrförmige Doppelschwanz- und Flächenstrahler; diese Bezeichnungen sind aber heute praktisch vergessen und besitzen nur noch historisches Interesse.

W. Lloyd Andriezen hatte inzwischen ebenfalls fast gleichzeitig mit Weigert und Kölliker mittels der Golgi-Methode Beziehungen der Astrozyten zu den Blutgefäßen des Hirns beim Menschen und

Säugetieren dargestellt (1893/1895). Er beschrieb perivaskuläre Astrozyten, deren Fortsätze an den Gefäßen und der Oberfläche des Gehirns ein dichtes Netzwerk bilden. Diese Befunde belegte er mit Abbildungen. Außerdem unterschied er protoplasmatische Zellen (Abb. 11) von den Faserzellen. Die ersten sind sternförmig und haben dendritische, moosartige Ausläufer (Abb. 10). Die damals abgebildete subpiale und perivaskuläre Fasergliose hat heute noch Gültigkeit.

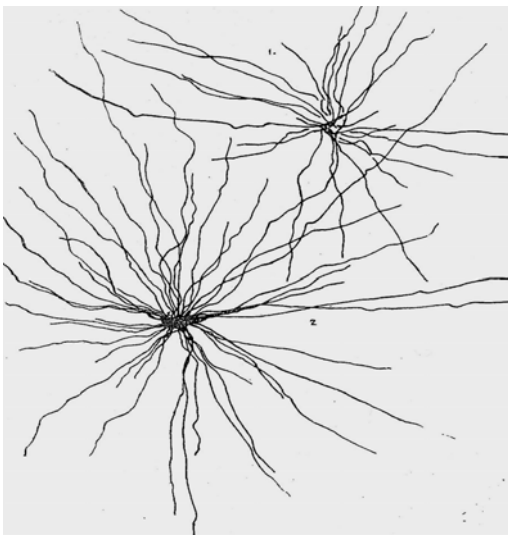


Abb. 10: Zwei neurogliale Zellen in der weißen Substanz (nach Andriezen, 1893)

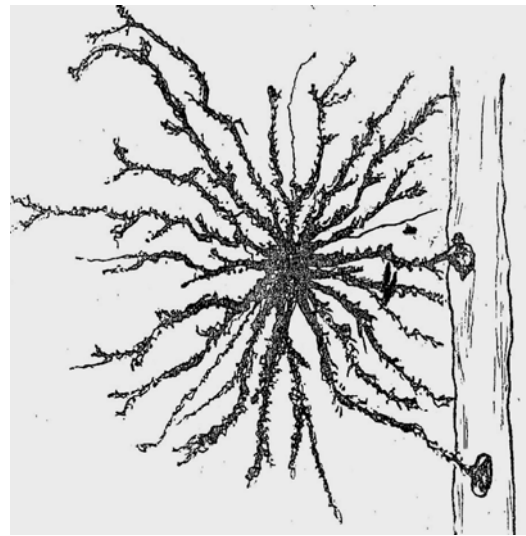


Abb. 11: protoplasmatische neurogliale Zellen (nach Andriezen, 1893)

Die weitere Entwicklung ging dann von der pathologischen Anatomie aus, die sich als äußerst fruchtbar für die Konzeptionsbildung in der Neuroanatomie erwies. Im Jahr 1899 beschrieb Franz Nissl (Abb. 12) bei den Hirnrindenveränderungen infolge der progressiven Paralyse eine Zellform mit einer länglichen Gestalt des Zellkerns und nannte sie daher „Stäbchenzelle“ (Abb. 12). Das Zytoplasma dieser Zelle ist „fadenartig und nach beiden Seiten ausgezogen“. Die Stäbchenzellen lassen mit der Nissl-Methode (Magentarot/Kresylviolett) schwach anfärben. Außerdem erkannte Nissl an pathologischem Material die heutige gültigen „protoplasmatische Astrozyten“ als echte Gliazellen.

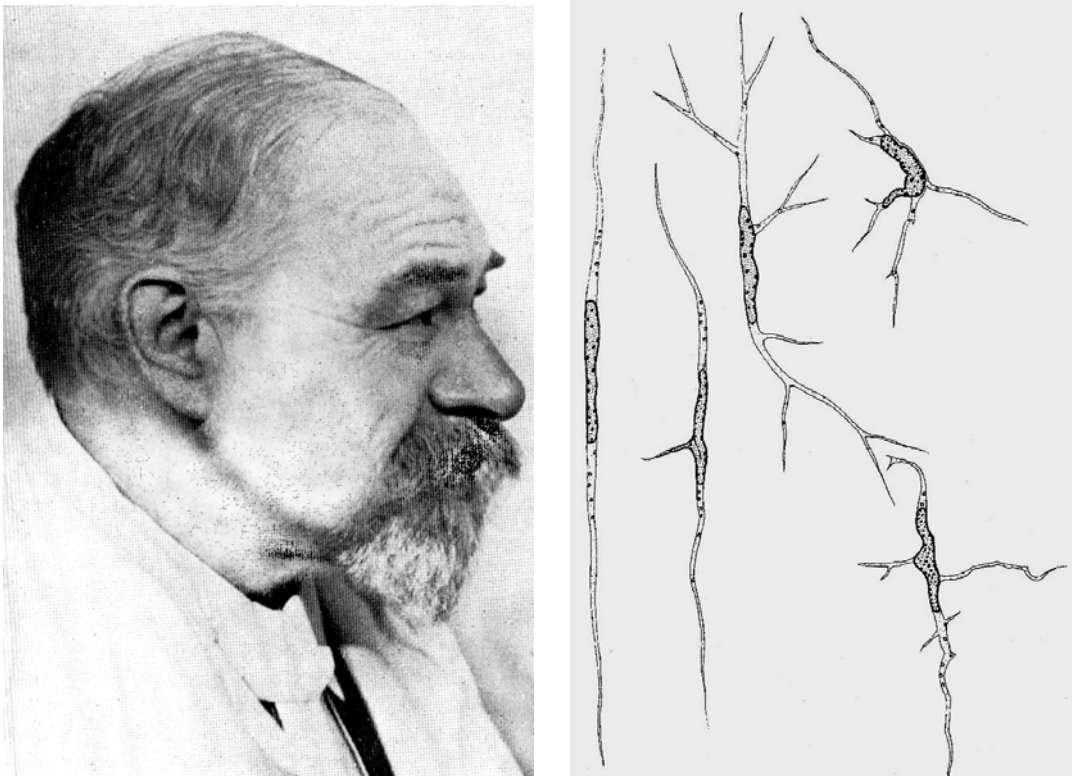


Abb. 12: Franz Nissl und Stäbchenzellen aus der paralytischen Hirnrinde.
(nach Spielmeyer, 1922)

Im Anschluss an die Befunde von Nissl untergliederte Eisath (1906) die Gliazellen wie folgt:

1. runde Gliazellen ohne Fortsätze,
2. Zellen mit verzweigten faserförmigen Fortsätzen, welche heute den fibrillären Astrozyten entsprechen und
3. kleine Trabantenzellen an den Pyramidenzellen, die in Verbindung mit großen Nervenzellen stehen.

Wie Nissl hatte sich Alois Alzheimer mit pathologischen Veränderungen der Glia beschäftigt. Eine grundlegende Entdeckung bei pathologischen Vorgängen war die Beobachtung amöboider Gliazellen, die fuchsinophile Granula als Charakteristikum aufweisen (Alzheimer, 1910). Alzheimer erkannte diese granulierte Zellen als einen neuen Zelltyp, der vor allem bei pathologischen Abbauvorgängen

– nämlich beim aktiven Abtransport des zerfallenden Materials eine besondere Rolle spielt. Diese Zellen entsprechen heute den „Körnchenzellen“.



Abb. 13: Camillo Golgi



Abb. 14: Santiago Ramon y Cajal

Während das 19. Jahrhundert sich durch eine reine analytische Betrachtungsweise in der Gliaforschung gekennzeichnet ist, eröffnet der Anfang des 20. Jahrhunderts durch neue Ergebnisse der Färbungsmethoden eine Ära, in der die Zellen und deren Bausteine in ihre gegenseitige Abhängigkeit untersucht wurden. In der spanischen Schule hatte Santiago Ramón y Cajal in Madrid die Silbersalzmethode von Camillo Golgi fortgeführt, wofür der Nobelpreis 1906 gemeinsam an Golgi (Abb. 13) und Cajal (Abb. 14) verliehen wurde. Cajal galt auch als der eifrigste Verfechter der „Neuronentheorie“. Zudem veröffentlichte Cajal (1913) sein neues Färbverfahren – nämlich die Goldsublimatmethode, mit der er eine bis jetzt nicht erfasste Zellform

als „tercer elemento (das dritte Element)“ darstellen und benennen konnte. Als erstes Element kennzeichnete er die Nervenzellen, als zweites den Astrozyten und das dritte Element war dann die adendritische Gliazelle, deren Fortsätze sich der Darstellung entzogen (Niessing et al. 1980) waren. Durch Cajal wurde die Vielfalt der Astrozytenformen, die von Retzius schon früher konzipiert worden war, auf nunmehr zwei beschränkt:

1. protoplasmatische und
2. fibrilläre Astrozyten.

Diese Einteilung wird im Wesentlichen bis heute beibehalten.

Weitere Fortschritte wurden in der spanischen Schule durch die Einführung der Silberkarbonatmethode erzielt (Hortega, 1919). Es war Cajals Schüler Pio Del Rio Hortega (Abb. 15), der diese Methode entdeckt hatte, mit der das von Cajal benannte dritte Element dargestellt werden konnte. Hortega unterschied dabei zwei Zellformen, nämlich Oligodendrocyten und Mikroglia, wobei die letztere Zellform später von Hugo Spatz (1924) in „Hortega-Zellen“ umbenannt wurde.

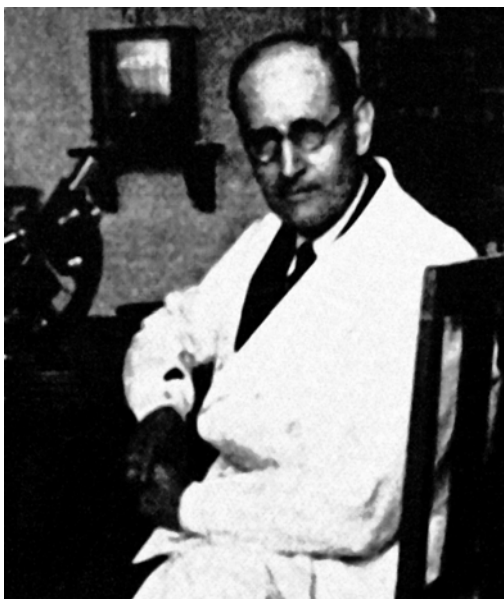


Abb. 15: Pio Del Rio-Hortega

In Folge wurde durch Hortega (1921) die Astrozyten/Oligodendrocyten als Makroglia der Mikroglia/Hortega-Zelle gegenübergestellt (Abb. 16). Nach seiner Auffassung war die Makroglia ektodermaler und die Mikroglia mesodermaler Herkunft. Die Veröffentlichung über die Oligodendrocyten hatte die Entlassung Hortegas zur Folge (Haymaker, 1970), da die Ansicht über Oligodendrocyten offenbar nicht mit den Ansichten von Cajal übereinstimmte. Immerhin blieb diese Auffassung weitgehend bis heute bestimmend. Auch die Elektronenmikroskopie und die molekulare Analyse konnten an dieser Sicht wenig ändern.

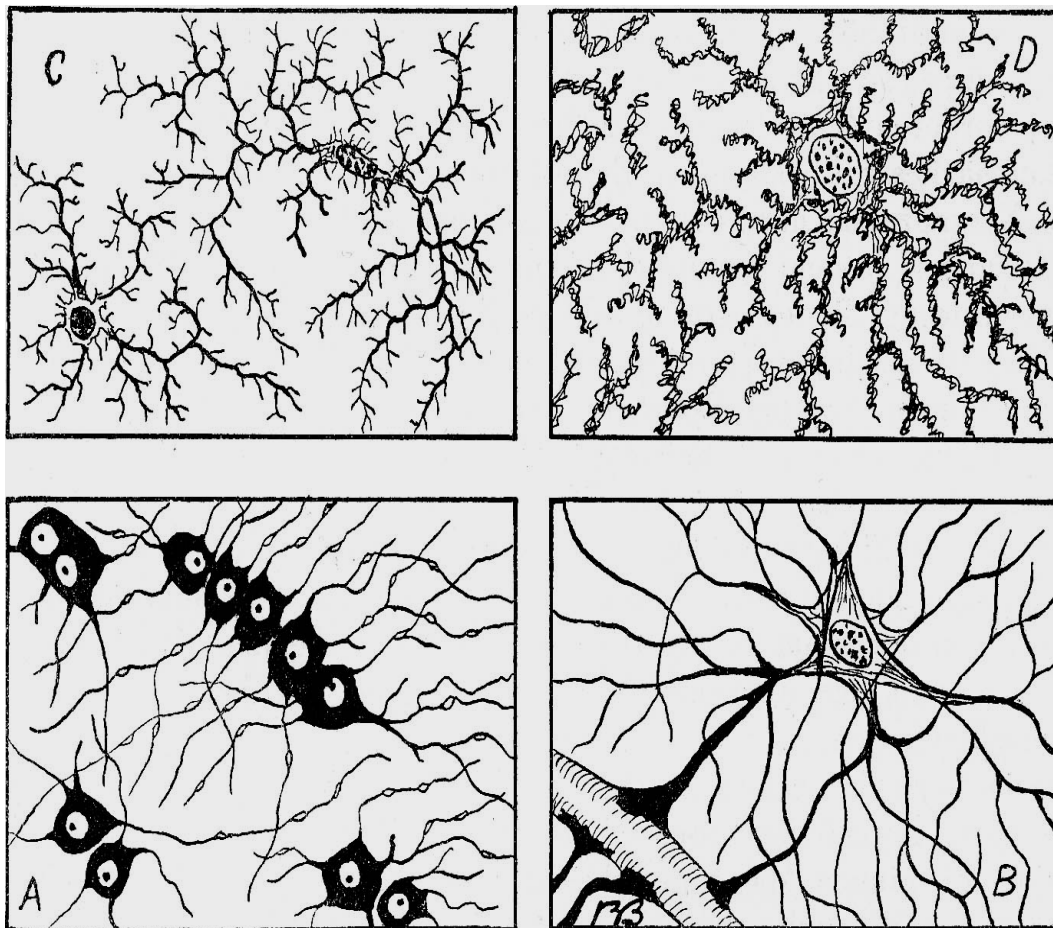


Abb. 16: Zellen des Hirnstützgewebes. A= Oligodendroglia, B= fibrilläre Astrozyten, C= Mikroglia, D= protoplasmatische Astrozyten (nach Hortega, 1921)

3.2. Die Entwicklung der Hirntumorklassifikation

3.2.1. In Abhängigkeit der Pathologie – kasuistische Vorstellungen und frühe Konzepte

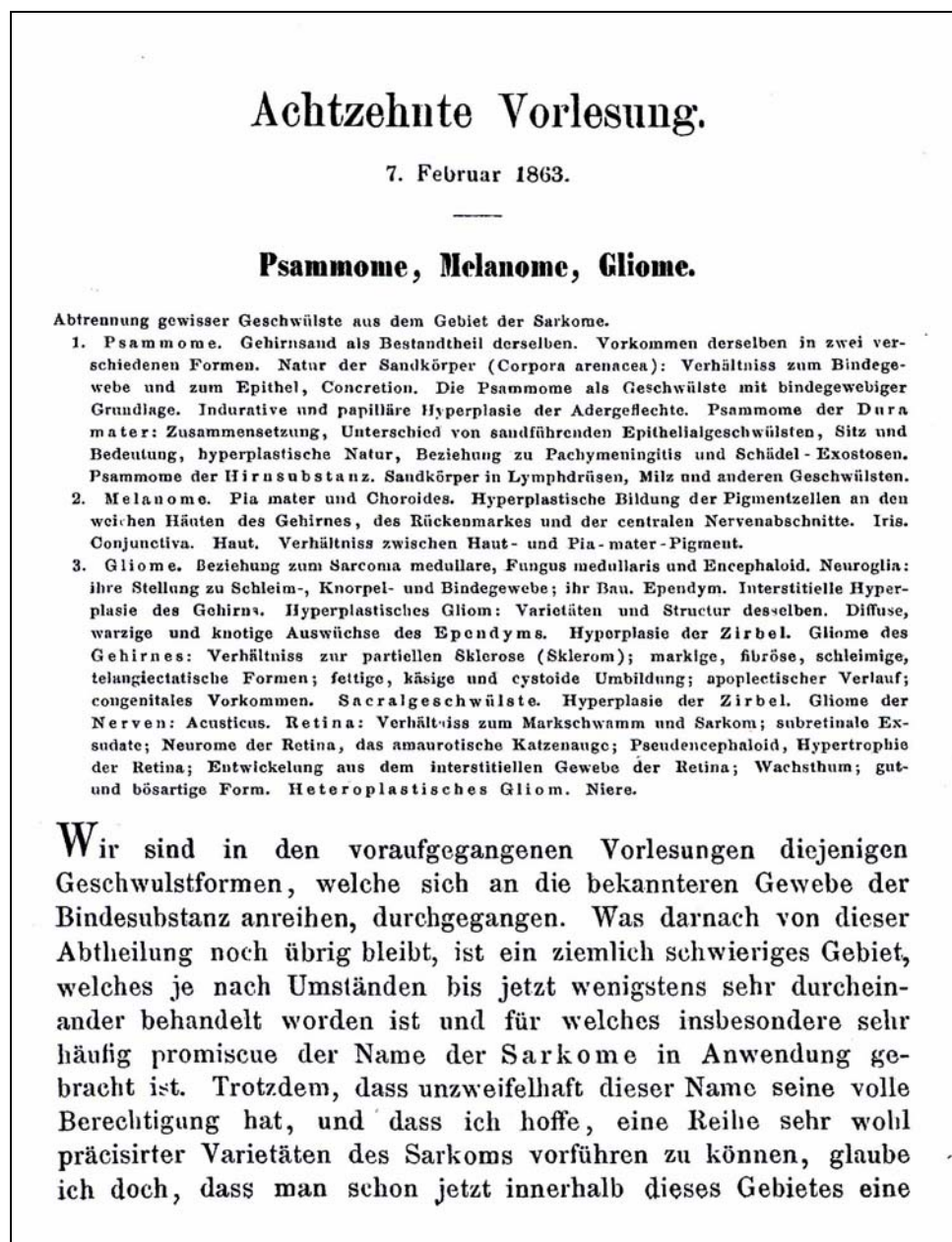


Abb. 17: Titelblatt aus Virchow Vorlesungen bezüglich der intrakraniellen Tumoren

Im Allgemeinen wird Rudolf Virchow als Vater des Begriffes Gliom angesehen (Virchow, 1864/1865). Er behandelte in seiner achtzehnten Vorlesung (Abb. 17) während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin die Geschwulstformen, die als Sarkome bezeichnet werden. Seiner Überzeugung nach müsste eine Unterteilung innerhalb dieser Gruppe geben und zwar bei den Sarkomen, *„welche an dem Nervenapparat vorkommen“* und sehr charakteristische Eigenschaften aufweisen würden. In der Mehrzahl der Fälle sind die *„hyperplastische Gebilde, die aus den besonderen bindegewebigen Einrichtungen hervorgehen, welche zum Theil die Nerven und die Centralapparate umhüllen, zum Theil die interstitielle Substanz zwischen den primitiven Nerven-Elementen bilden“*. Zudem vermerkte Virchow, dass es auch Übergangsformen zu den Sarkomen gäbe und räumte gleichzeitig ein, dass sich die genaue Zuordnung sehr schwierig gestaltete, da es nur sehr wenige Fälle beschrieben beziehungsweise genauer untersucht worden seien.

Als ein solches hyperplastisches Gebilde bezeichnete Virchow die „Gehirnsandgeschwulst“ als Psammoma (psammos, griechisch = Sand), die durch eine Anhäufung von „Gehirnsand“ charakterisiert wird. Dabei unterschied er zwei Formen des Gehirnsandes: Der Sand läge entweder im Inneren von Bindegewebsbündeln in aller mannichfaltigsten und sonderbarsten Formen vor oder mehr lose in und zwischen den Teilen (Virchow, 1863). Die Frage nach der Herkunft der Gehirnsandgeschwulst lässt sich nicht vollständig klären. Man nahm zwei Möglichkeiten an, erstens: *„sie sei möglicherweise aus Epithelzellen der Arachnoidea hervorgegangen oder zweitens ob nicht auch zellige Elemente des Bindegewebes sich allmählich in schalige Körper umbilden können, welche später der Sitz von Verkalkungen werden“*. Ein großer Teil sei wahrscheinlich aus Verwachsungen

entstanden. Virchow stufte die Sandkörper als ein unorganisches Gebilde ein, das sowohl im normalen Gewebe, zum Beispiel in den Hirnhäuten, als auch in pathologischen Prozessen, zum Beispiel in Geschwülsten, vorkommen könnte. Virchow wies darauf hin, die Geschwulstart nicht nach den Sandkörpern zu bestimmen, sondern nach der bestehenden Gewebsart. So sei die Gehirnsandgeschwulst bzw. das Psammom bindegewebiger Herkunft. Am häufigsten entstehen sie durch langsame Hyperplasie und sei meist am Plexus choroideus der Seitenventrikel lokalisiert. Die Psamome treten auch an anderen Stellen auf, zum Beispiel an der Dura mater. Nach Virchow imponieren die Psammome als halbkugelige, kirschgroße Körper, die sich von der Dura mater lösen lassen. Je nach Lokalisation können sie ihre Umgebung komprimieren und klinische Relevanz haben. Bisweilen würde man auch mehrere Psammome gleichzeitig finden. Ursächlich für die Entstehung der Psammome kommen chronische Entzündungen der Tela choroidea und des Parenchyms in Betracht. Virchow hielt die Psammome der Dura mater nicht für Heteroplasien, sondern vielmehr für hyperplastische Bildungen, da sich auch normalerweise Gehirnsand an der Innenfläche der Dura mater befindet.

Eine zweite Geschwulstart, die sich ebenfalls als hyperplastische Bildung darstellt, bezeichnete Virchow als „Melanose oder Melanoma“. Sie sei eine Pigmentgeschwulst der Pia mater, die sich durch das Vorhandensein der Pigmentzellen in veränderlicher Anzahl mit unterschiedlichem Pigmentgehalt in der Pia mater und Choroidea oculi gekennzeichnet sei. Bei einer hyperplastischen Entwicklung würden sich die Pigmentzellen und deren Pigmentgehalt vermehren. Neben den Übergangsformen könne es zu den sarkomatösen geschwulstartigen braunen und schwarzen Knoten kommen. Des Weiteren

beschrieb Virchow das Vorkommen von Melanomen an den Gehirnnerven, dem Auge und an der Haut.

Die dritte von Virchow vorgestellte Geschwulstart stellt die Hyperplasie der Neuroglia dar, welche aus der interstitiellen Substanz hervorgeht. Besteht die Geschwulst im Ganzen aus einer Hyperplasie der Neuroglia, bezeichnet Virchow sie als „Glioma“ (Virchow, 1863). Dabei erwähnte er unter anderem die Forscher John Burns (1800) und Abernethy (1804), die auf die Ähnlichkeit der Hirngeschwülste mit der Hirn- und Nervensubstanz hingewiesen hätten. Zudem führte Abernethy im englischen Schrifttum den Begriff des „Marksarkoms, Medullary sarcoma“ ein und unterschied dieses streng von dem „carcinomatösen Sarkom“. Während die französischen Autoren, unter anderem René Théophile Hyacinthe Laennec (1803) den Namen „Encephaloid“ für hirnartige Geschwulst gebrauchten, verwendeten die deutschen den Ausdruck des „Blutschwammes“. Weitere Namen wie zum Beispiel „Cephaloma, Encephaloma“ kamen hinzu, wobei sie sich auf Geschwülste mit äußerer Ähnlichkeit der Hirnsubstanz bezogen und damit eine bösartige Geschwulst meinten, nämlich „die weiche Form des Krebses (Carcinoma medullare, soft cancer)“. Mit dem Beginn der mikroskopischen Untersuchungen gelangte man zu der Überzeugung, dass diese Geschwülste nicht aus Nervensubstanz aufgebaut seien, sondern vielmehr *„eine accidentelle und zwar heterologe Neubildungen seien“*. Die wahren Encephaloide bzw. Cephalome sollten nur für die echten Nervenzellgeschwülste angewandt werden. Hierfür schlug Virchow den Namen Neurom vor“ (Virchow, 1863).

Seine eigene Begriffsbildung „Gliom“ begründet Virchow sehr treffend mit folgenden Sätzen: *“Wenn es aber Geschwülste giebt, welche eine*

nähere, histologische und genetische Bedeutung zum Nervensystem haben, ohne doch nervös zu sein, so verdienen diese offenbar einen besonderen generischen Namen. ...Seitdem ich aber einen erheblichen Antheil, gerade in den Centralorganen, als eine interstitielle Binde-substanz unter dem Namen der Neuroglia ausgeschieden habe, ist auch die Möglichkeit gegeben, eine nur aus ihr hervorgehende, ohne Betheiligung der nervösen Elemente entstehende Neubildung sowohl von den Neuromen, als auch von den Carcinomen zu scheiden. Und nur diese ist es, für welche ich den Namen des Glioms aufstelle“.

Das histologische Bild der Gliome würde die Beschaffenheit des Muttergewebes widerspiegeln, jedoch bei weiterer Entwicklung ein davon losgelöstes Gewebsbild zeigen. Im Folgenden beschrieb Virchow das Wesen des heute gültigen Glioblastoma multiforme, ohne aber den später gebräuchlichen Ausdruck zu verwenden. Auffallend für diese Geschwulst sei deren stärkere Vaskularisation, die ihr ein bläulich-weißes Aussehen, eine vermehrte Konsistenz verleiht und somit eine Grenze zu der normalen Gehirnsubstanz zieht, da die meisten Gliome gewöhnlich keine scharfe Grenze gegen die Gehirnsubstanz aufweisen. Diese verstärkte Vaskularisation kann sehr leicht zu Hämorrhagien führen und einen apoplektischen Verlauf annehmen, so dass die hämorrhagischen Gliome, traumatischen Hämorrhagien, akute Enzephalitis und Aneurysmablutungen in die differentialdiagnostischen Erwägungen einbezogen werden müssten.

Die hämorrhagischen Gliome werden durch ihren Farbenreichtum charakterisiert, der durch wiederholte Blutungen zustande kommt. Hierüber beschrieb Virchow neben gelben, roten oder braunen, dunkelroten, schwarzroten und blauroten, weißliche oder hellgelbe, käsige oder fibrinöse Knoten. „Das Alles zusammen giebt ein äusserst

buntes und zugleich sehr mannichfaltiges Bild“ (Virchow, 1863). Des Weiteren berichtete er über Gliome mit regressiven Veränderungen wie Verfettung und Zysten. Zusammen mit einer parenchymatösen Blutung würde diese apoplektisch zum Tod führen. Der Verlauf der Gliome gestaltet sich im Allgemeinen langsam. Allerdings kann die Geschwulst beträchtlich an Größe zunehmen. Sie kommt üblicher-weise solitär vor. Der klinische weitere Verlauf kann einerseits durch die Gefäßproliferation mit Blutungen und Erscheinungen des Hirndrucks sowie andererseits durch die Entwicklung eines Hydrocephalus ventricularis als zweites Sekundärereignis komplizieren. Virchow sagte über die Hirngliome wie folgt: „sie wirken als örtliche Uebel und, so schwere Zufälle sie auch hervorrufen mögen, doch keine bösartige Natur besitzen“ (Virchow, 1863). Dafür seien örtliche Ursachen zu nennen, wie zum Beispiel als Folge chronisch-entzündlicher Prozesse und traumatischer Einwirkungen. Gelegentlich wären sie angeboren. Therapieansätze zur Heilung der Gliome waren noch nicht vorhanden, dennoch galten sie a priori nicht als unheilbar.

Auch unter den Geschwülsten der Netzhaut, die in der Literatur unter dem Namen „Carcinoma bulbi“ bekannt waren, seien nach Virchow gliomatöse Formen zu finden, die in ihrer Zusammensetzung mit der beschriebenen Hirngeschwülste übereinstimmen. Die Abgrenzung dieser zur Sarkomform sei zwar sehr schwierig, dürfte aber beträchtliche Bedeutung für die Prognose haben.

Neben den pathologisch-anatomischen Einflüssen zur Geschwulst-Nomenklatur trug auch die Chirurgie, später die sich entwickelnde Neurochirurgie in Zusammenarbeit mit der neurologischen Lokalisationslehre ihren Teil bei. Ein Zeitgenosse Virchows war Hermann Oppenheim, der zusammen mit Fedor Victor Krause als

Pionier der Hirntumorbehandlung angesehen werden kann. Zu Beginn der jungen Neurochirurgie standen Lokalisationsfragen im Vordergrund, sodass die Zusammenarbeit zwischen lokalisatorisch erfahrenem Neurologen und dem handwerklich versierten Chirurgen noch am ehesten erfolgversprechend war.

Die Lokalisationslehre hat eine lange und interessante Geschichte (Mennel, 1999). Franz Joseph Gall, bekannt als abstruser Phrenologe, hat schon früh erkannt, dass die grauen Teile des Zentralnervensystems die Träger der Funktionen sind (Janzen, 1948). Die weitere Entwicklung der Lokalisationslehre im Zentralnervensystem floss dann in die Zusammenarbeit zwischen Neurologen und Neurochirurgen ein.

Die von Oppenheim gelieferten, wichtigsten Voraussetzungen für die Operation von Hirn- bzw. Rückenmarksgeschwülsten waren nicht die pathologisch-anatomischen, sondern vielmehr Kenntnisse der Lokalisationslehre, mit der anhand neurologischer Funktionsausfälle erst einmal eine topische Diagnose ermöglicht wurde. Somit wurden den neurologisch tätigen Chirurgen die entscheidenden lokalisatorischen Hinweise gegeben, um die Tumoren am Hirn oder Rückenmark operativ gezielt anzugehen. Diese Entwicklung war nicht auf Oppenheim und Krause beschränkt. Solche paarweise, erfolgreiche Zusammenarbeit war in England mit den Namen Clarke, Jackson und Horsley verknüpft. Richard Clarke war ein reiner Forscher. Hughlings Jackson hingegen befasste sich vorrangig mit epileptischen Anfällen und Studien über Sprachstörungen (Jefferson, 1970). Victor Horsley war ein hervorragender Chirurg und zugleich ein experimenteller Forscher vom Rang. Er gehörte, wie Fedor Victor Krause, Ernst von Bergmann, Ferdinand Sauerbruch und Theodor

Kocher zu den Wegbereitern der späteren Neurochirurgie (Jefferson, 1970).

In Deutschland hatte Oppenheim wichtige Pionierarbeit für die neurologisch tätigen Chirurgen wie Von Bergmann, Krause und Borchardt geleistet (Holdorff, 1999). Besonders erfolgreich war die enge Zusammenarbeit zwischen Oppenheim und Fedor Victor Krause. Ihre Arbeit wird in Oppenheims Buch „Beiträge zur Diagnostik und Therapie der Geschwülste im Bereich des zentralen Nervensystems“ (1907) besonders deutlich. In den von ihm berichteten Fallbeobachtungen wurde gezeigt, wie wichtig seine präzise Lokalisationsdiagnostik für das „neuro“chirurgische Vorgehen war: *„Obwohl alle Hirndrucksymptome bis auf einen unbedeutenden Schwindel fehlen, muss man doch im Hinblick auf die progressive Entstehung dieser Herdsymptome einen Neubildungsprozess diagnostizieren, der seinen Sitz im oberen hinteren Bereich der hinteren Zentralwindung links und im anstoßenden Teil des Scheitellappens hat. Ich würde empfehlen, den mittleren Bereich der hinteren Zentralwindung so frei zu legen, dass sie das Zentrum des Operationsfeldes bildet, während dieses auch den anstoßenden Teil der vorderen Zentralwindung und des Parietallappens umfasst.“* (Oppenheim, 1907).

Zum Schluss dieses Buches (Abb. 18) hatte Oppenheim folgendes zusammengefasst:

1. Eine chirurgische Behandlung ist bei den Krankheitszuständen dringend indiziert, die die typische Symptomatologie eines Rückenmarkstumors bieten. Dabei sind diagnostische Fehler nicht immer zu vermeiden, da ein extramedullärer Tumor durch

einen lokalisierten meningitischen Prozess oder eine intramedulläre Neubildung vorgetäuscht werden kann, da dieser sehr häufig atypische Symptome aufweist.

2. Aufgrund der großen Anzahl der chirurgisch heilbaren Neubildung spricht sich Oppenheim für die explorative Laminektomie aus. Sie soll auch die Eröffnung der Dura beinhalten, damit extramedulläre intradurale Neubildungen nicht übersehen werden.

Im Nachtrag fügte er hinzu, dass die Prognose der schweren Eingriffe am zentralen Nervensystem von verschiedenen Faktoren abhängt. Zu denen gehören auch das Alter, die Konstitution und vielleicht auch die Rasse.

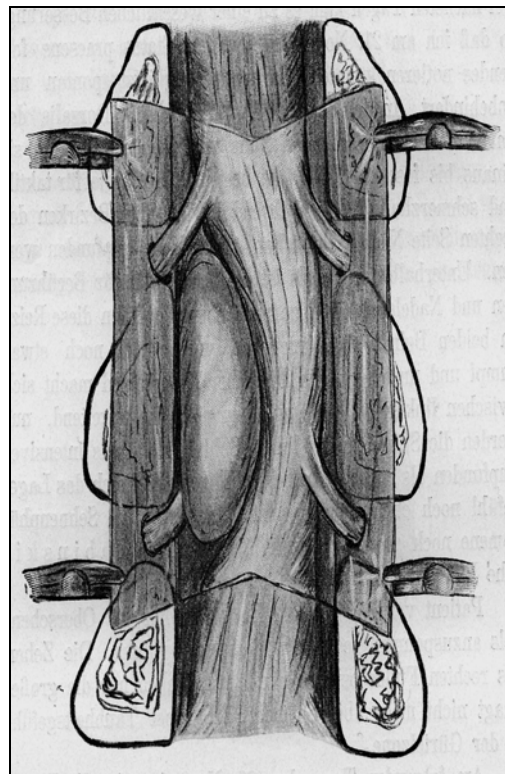
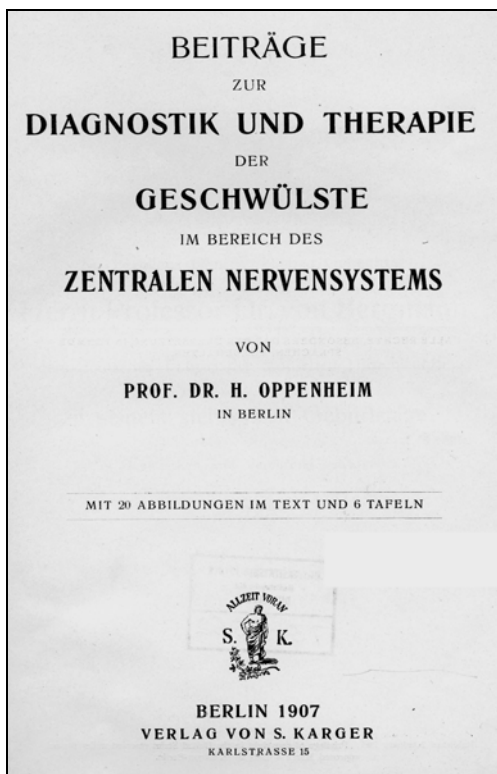


Abb. 18: Titelblatt aus dem Oppenheims Buch (links). Schematische Darstellung der Lagebeziehung des Tumors zum Rückenmark (rechts)

3.2.2. Die Suche nach einer biologischen Grundlage

Hermann Oppenheim wird hier als eine herausragende Persönlichkeit der frühen Neurologie um die Jahrhundertwende angeführt („Praeceptor mundi der Neurologie“, Zülch, 1960), weil er sich – im Gegensatz zu vielen anderen Neurologen seiner Zeit und später, durchaus um die intrakraniellen Tumoren bemüht hat, allerdings ohne auf deren Pathologie und Prognose Wert zu legen (Oppenheim, 1907). Er wurde 1857 in Warburg geboren. Ein Jahr nach der Ankunft in Berlin arbeitete er an der Charite-Nervenklinik unter Carl Westphal. Nach der Habilitation im Jahr 1886 hatte man ihn als Jude mit dem Gesuch um ein Extraordinariat nach Westphals Tod abgelehnt. 1891 gründete er eine Privatpraxis beziehungsweise Poliklinik, in der er internationale Anerkennung erhielt (Holdorff, 1999). Oppenheim war ein klinisch orientierter Neurologe mit einer fundierten klinischen Ausbildung. Er galt als Meister in Semiologie und Nosologie sowie als Erstbeschreiber von mehreren Symptomen und Krankheitsentitäten. Hierzu zählen zum Beispiel Arbeiten über Poliomyelitis, Tabes dorsalis, zu Bulbärerkrankungen, zur Polyneuritis, zu Formen der multiplen Sklerose und zur Dystrophia musculorum (Nonne, 1919). Während seine wissenschaftliche Publikationen hohes Ansehen und breite Akzeptanz fanden, stieß Oppenheim mit seinem Konzept der „traumatischen Neurosen“ als eine Ausnahme auf Ablehnung. Dies hatte auch persönliche Konsequenzen zur Folge, dass er sich aus Unverständnis der Fachkollegen aus Führungspositionen in mehreren Fachgremien zurückzog (Kohl, 1999) und in eine tragische Außenseiterrolle geriet (Holdorff, 1999).

Nicht nur dem jüngeren aufstrebenden Fach, nämlich der Neuro-

chirurgie, hatte Oppenheim zum Auftrieb verholfen, sondern auch der Verselbständigung neurologischer Fachabteilungen haben wir ihm zu verdanken. Die Gesellschaft Deutscher Nervenärzte (später Deutsche Gesellschaft für Neurologie) wurde von ihm im Jahr 1907 in Dresden gegründet, wo er 1912 auch Vorsitzender war (Holdorff, 1999).

Die Entwicklung der Chirurgie war in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts vorangeschritten. Sie wurde vor allem durch die Einführung der Antisepsis und durch den Ausbau der Narkose ermöglicht. Etwa vom Jahr 1890 an hatte in Deutschland die Neurochirurgie ihr erfolgreiches Wirken nicht zuletzt durch die Pionierarbeit von Oppenheim, der eine präzise Lokalisationsdiagnose beitrug, begonnen. Zusammen mit den Chirurgen Bergmann, Borchardt und vor allem Fedor Victor Krause (1857-1937) gehört er zu den wichtigsten Figuren in dieser Gründerzeit der Neurochirurgie in Deutschland (Holdorff, 1998). Im letzten Jahrzehnt des 19. Jahrhunderts wurde eine Reihe von neurochirurgischen Eingriffen unternommen. Fedor Victor Krause führte bereits 1892 die Neurektomie am Ganglion Gasseri aus. 1893 führte er die erste totale Ganglionexstirpation durch. Die Operationsmortalität der Eingriffe am Hirn betrug zu dieser Zeit 60%, später 40% (Behrend, 1970). Eine Wendung zum Besseren konnte allerdings später von Horsley und Krause durch die größere Trepanationsöffnung und die schonendere Behandlung des Gehirns eingeleitet werden. Das Problem des Hirndrucks blieb jedoch ungelöst (Olivecrona, 1939).

Harvey Cushing (1869-1939) (Abb. 19) war 12 Jahr jünger als Fedor Victor Krause. Ihn bezeichnete man als „Schöpfer der Neurochirurgie“ (Foerster, 1939). Er hatte William Steward Halsted als chirurgischen Lehrer. Von ihm lernte Cushing vor allem die schonende Behandlung

des Gewebes. Cushings Interesse für die Neurochirurgie wurde zum ersten Male in Massachusetts General Hospital geweckt, als er J.W. Elliots Operation (1895) bei der Entfernung einer Kleinhirnzyste assistierte. Cushing begann 1902 im Johns Hopkins Hospital in Baltimore Hirntumoren zu operieren, gegen den Widerstand der etablierten Chirurgie und anfänglich mit wenig guten Ergebnissen (Mennel, 1997). Während der Europareise (1900-1901) hatte er bei dem Chirurgen Theodor Kocher und Physiologen Hugo Kronecker an den Problemen des Hirndrucks und der Einwirkung des Hirndrucks auf die Blutversorgung des Gehirns gearbeitet. Auch in Italien dehnte er anschließend Experimente auf den Hirndruck aus. In England hatte er bei dem Physiologen Sherrington bei den experimentellen Versuchen an der motorischen Rinde der Tiere assistiert (Fulton, 1970).

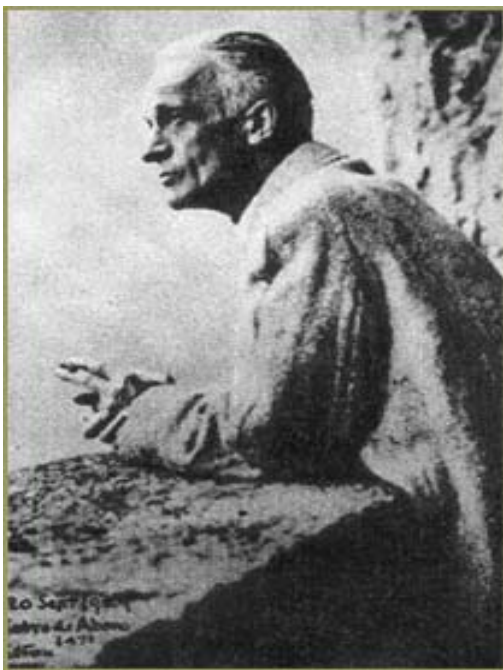


Abb. 19: Harvey Cushing



Abb. 20: Percival Bailey

Durch seine experimentelle Studien über die intrakranielle Drucksteigerung einerseits und durch das schonende Vorgehen bei der Behandlung des Gewebes aus der Halsted'schen Schule andererseits

brachte Cushing die außerordentlich günstige Grundlage für die Entwicklung einer neuen Ära der Hirnchirurgie. Zudem entwickelte er verschiedene, spezielle fruchtbare Techniken. Er führte unter anderem schonende Methoden zur Blutstillung (elektrochirurgische Vorrichtungen seit 1927), die Ventrikelpunktion als Mittel zur Beherrschung der intrakraniellen Drucksteigerung, die neue Nahttechnik von Muskulatur und Galea zur Verhinderung von Hirnprolaps und sekundärer Infektion (Olivecrona, 1939) sowie Saugapparat mit Motorbetrieb (Cushing, 1935) ein.

Während sich die Hirnchirurgie zu Zeit der Jahrhundertwende auf die verhältnismäßig kleine Gruppe von Gehirntumoren beschränkte, die damals lokalisiert werden konnten (Olivecrona, 1939), gelang Cushing, nachdem er zuvor im Jahre 1910 erfolgreich General Wood an einem Meningeom (Cushing und Eisenhardt, 1929) operiert hatte, zur mehr Popularität und dadurch zu der Möglichkeit, die Hirnchirurgie effektvoller durchzuführen und sie sogar als Sonderfach der Chirurgie zu etablieren.

Durch seine rastlose und innovative Tätigkeit war es Cushing möglich, schon bald nach Beginn des 20. Jahrhunderts eine beträchtliche Anzahl operierter Tumoren gesammelt zu haben. Diese Sammlung von mehr als 2000 operierten Hirngeschwülsten in drei Jahrzehnten (1901-1931) der neurochirurgischen Tätigkeiten stellte das bislang größte Patientengut dar, welches von keiner anderen Klinik der Welt übertroffen wurde. Diese Sammlung musste durch eine ordnende Hand für die weitere Entwicklung der Neurochirurgie und die Patienten mit dieser lebensgefährlichen Erkrankung weiter nutzbar gemacht werden.

Cushing erkannte die Notwendigkeit, dass der Chirurg mit der Pathologie derjenigen Krankheiten vertraut sein musste, die er behandeln wollte. Daraus ergab sich nicht zuletzt die Frage der Indikationsstellung, welche Hirngeschwülste angesichts des zu erwartenden Erfolges und des Eingriffsrisikos der operativen Behandlung zugänglich seien. Um diese Frage beantworten zu können, musste eine Ordnung in dem großen Patientengut geschaffen werden. In der kasuistischen Aufarbeitung bearbeitete Cushing die Krankengeschichte der von ihm operierten Kranken nach klinischen Gesichtspunkten und bestimmte die frühesten Lokalsymptome, die allgemeinen Hirndruckzeichen, den postoperativen Verlauf und die Überlebensdauer (Tab. 1).

L = durchschnittliche Lebenszeit nach Einsatz der Lokalsymptome.				
H = " " " " " Hirndrucksymptome.				
F = " " " " " frühesten bemerkten Symptome.				
D = Durchschnitt von L, H und F.				
	L	H	F	D
1. Medulloepithelioma	9	5	10	8
2. Pineoblastoma	?	12	12	12
3. Glioblastoma multiforme	12	10	13	12
4. Medulloblastoma	15	18	19	17
5. Pinealoma	20	13	22	18
6. Ependymoblastoma	25	15	17	19
7. Neuroblastoma	30	21	24	25
8. Astroblastoma	20 +	33 +	32 +	28 +
9. Ependymoma	27 +	32 +	36 +	32 +
10. Spongioblastoma [unipolare]	48 +	45 +	45 +	46 +
11. Oligodendroglioma	82 +	42 +	75 +	66 +
12. Astrocytoma protoplasmaticum	75 +	58 +	67 +	67 +
13. Astrocytoma fibrillare	87 +	81 +	89 +	86 +

Tab. 1: durchschnittliche Lebenszeit der Geschwulstträger bei den verschiedenen histologischen Typen in Monaten angegeben (nach Bailey und Cushing, 1926, 1930)

Außerdem berechnete er die prozentuale Operationsmortalität der operierten Hirngeschwülste und verglich diese unter den Hauptgruppen der bestätigten Tumoren.

Diese kasuistische Arbeit ermöglicht eine ungefähre Feststellung der durchschnittlichen Überlebensdauer der Tumorarten und liefert zugleich eine erste Vorstellung über das biologische Verhalten der operierten Hirngeschwülste. Weitere klinische, ebenso wichtige Ergebnisse liegen in der Erkennung einer gewissen Häufigkeit, eines Vorzugssitzes und Vorzugsalters der Tumorentitäten. Als Beispiel dafür ist das Medulloblastom zu nennen, welches eine Geschwulst des kindlichen Kleinhirns darstellt. Zweitens treten die infratentoriellen Gliome vorzugsweise im Kindesalter auf.

Die Suche nach einer biologischen Ordnung bildet hier eine gute Grundlage für die später entstandene Hirntumorklassifikation mit Berücksichtigung pathologischer und klinischer Gesichtspunkte, vor allem der Prognose. Um dies ausführen zu können, versicherte sich Cushing der Mitarbeit von Neuropathologen. Als erste gehörte Louise Eisenhardt (1891-1967) (Abb. 21) als Neuropathologin zu seinem engen Arbeitsteam. Sie hatte mit ihm vor allem die statistische Zusammenfassung der intrakraniellen Tumoren, einschließlich der Meningeome ausgearbeitet und veröffentlicht (Cushing, 1935). Später kam Percival Bailey (Abb. 20) hinzu, mit dessen Tätigkeit ein neues Kapitel in der Hirntumorklassifikation aufgeschlagen wurde.



Abb. 21: Louise Eisenhardt

3.2.3. Das zytogenetische Konzept

Eine der wichtigen Aufgaben der allgemeinen Pathologie ist die Gliederung und Ordnung pathologischer Phänomene. Für die Neoplasien ist dies besonders schwierig, weil neoplastisches Wachstum sich der organischen Kontrolle entzieht und dazu tendiert, chaotisch zu werden. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass mehrere Ansätze zur Ordnung von Tumoren möglich sind. Dabei dürfte ein zytogenetischer oder histogenetischer Ansatz die theoretischen, ein klinischer Ansatz die praktischen Bedürfnisse am ehesten befriedigen. Im Folgenden werden die verschiedenen Einteilungsversuche und ihre Verbindungen kurz dargestellt.

Bevor die Versuche, Hirntumoren wie andere Geschwülste nach vorgegebenen Gesichtspunkten in ein System zu ordnen, unternommen werden konnten, war die Mikroskopie als die erste allgemeine

Voraussetzung für histopathologisches Arbeiten anzusehen. Die ersten Pionierarbeiten in der Histologie waren mit den Namen J.E. Purkinje (1787-1869) und Theodor Schwann (1810-1882) verbunden. Für die spezifische Neurohistologie hatten aber die Arbeiten von Camillo Golgi, Santiago Ramon y Cajal und Pio del Rio Hortega Pioniercharakter, die aber auf verschiedenen so genannten Imprägnationstechniken beruhten. Ihre Arbeiten stellten in erster Linie Grundlagenforschungen dar, die aber auch ein besseres Verständnis für die spätere zytologische Analyse der Hirngeschwülste erlaubten. Durch die frühen und späteren Arbeiten zur Zytologie und Histologie konnten die feingeweblichen Grundlagen für die darauf aufbauende Einteilung der Gewebe und Organe gewonnen werden. Es lag nahe, den erkennbaren zytologischen Bau von Geschwülsten mit den „normalen“ zellulären Bestandteilen eines Organs oder Gewebes zu vergleichen oder, wo dies nicht möglich war, ontogenetisch fassbare Vorstufen der zellulären und geweblichen Entwicklung heranzuziehen. Auf solchen Vergleichen beruhen die Konzepte der Geschwulstordnungen, die man als zytogenetisch, histogenetisch oder embryogenetisch bezeichnet.

Eine wissenschaftliche Systematik der gesamten Geschwulstpathologie im deutschen Sprachraum, aber mit weit darüber hinausgehender Wirkung, hatte mit Rudolf Virchow (1863) begonnen. Allerdings hatte schon Johannes Müller (1838) die Idee einer histologisch-histogenetischen Ordnung der Geschwülste ausgesprochen. Virchow versuchte außerdem eine Unterscheidung von gut- und bösartigen Tumoren in sein System einzubauen. Er bezeichnete die homologen als die gutartigen und die heterologen als die bösartigen. Des Weiteren wies er auf die Bösartigkeit verschiedener Grade hin und sprach von einer „Skala der Bösartigkeit“, welche heute dem Differenzierungsgrad (Grading und Staging) eines Tumors

entspricht. Eine histologisch-histogenetische Klassifikation beruht nach Willis (1948) darauf, dass die Geschwülste mit denjenigen Geweben, aus denen sie hervorgehen, morphologisch übereinstimmen und mit geweblichen Termini (epithelial, mesodermal, gliös) beschrieben werden können (von Albertini, 1956). Voraussetzung hierfür ist, dass man das Muttergewebe kennt. Dabei dient uns das System der Normalgewebe sowohl als Grundlage, wie auch als Vorlage für die histologisch-histogenetische Klassifikation der Geschwülste. In der Histogenese bestimmt das Ursprungsgewebe die Geschwulstbezeichnung. Es gibt zwei Haupttypen: Zellen vom epithelialen und Zellen vom mesenchymalen Ursprung. Die Geschwülste nennt man entsprechend Karzinome und Sarkome. Diese Klassifizierung ist besonders nützlich, weil der Zelltyp das wichtigste, konstante Merkmal eines Tumors ist (Erbar, 1982). Bei undifferenzierten Tumoren ist die Ermittlung der genauen Herkunft der Zelle dann schwierig. In der Histologie werden Tumoren je nach Reifegrad der Zellen als gut-, mäßig oder schlechtdifferenzierte Geschwülste (Grading) klassifiziert. Wenn jedoch jede Identität mit dem Ursprungsgewebe verloren geht, nennt man den Tumor undifferenziert oder anaplastisch. Hinsichtlich des biologischen Verhaltens werden Tumoren in gutartige und bösartige Geschwülste eingeteilt. Die feinere Unterteilung in Malignitätsstufen bekommt, vor allem im Zeitalter des individualisierten Therapiemanagements und der Gesundheitsreformen immer größere praktische Bedeutung. Allerdings kann in bestimmten Fällen die Unterscheidung Schwierigkeiten bereiten, wenn es Tumoren mit „intermediärem“ Verhalten gibt. Für die Abgrenzung der gutartigen gegenüber den bösartigen Tumoren wurden in der allgemeinen Geschwulstpathologie eine Reihe von klinischen (unter anderem Wachstumseigenschaften, Bildung von Tochtergeschwülsten), histologischen (Begrenzung, Bezug zur Umgebung, Zellanordnung)

und zytologischen (Mitose, Kern-Plasma-Relation, Chromatingerüst) Merkmalen (Grundmann, 1985) aufgestellt, die hier nicht ins Detail abgehandelt werden sollten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Klassifikation der allgemeinen Geschwulstpathologie letztlich ein kombiniertes System darstellt, in dem sowohl die histologisch-histogenetischen, aber auch die Verhaltensprinzipien (Tumorstadium, klinisches Verhalten) berücksichtigt werden. Andere Klassifikationen wie die regionale, embryologische und ätiologische lassen sich nicht als ein einheitliches oder allgemeingültiges System aufstellen. Eine rein embryologische und ätiologische Geschwulsteinteilung wird im Allgemeinen mit den Namen Cohnheim (1877/1880) und Ribbert (1904) verknüpft.

Die Bemühungen um eine tragfähige Grundlage haben aber vor allem auch in der Neuroonkologie eine wichtige Rolle gespielt, weil die Tumoren des Schädelinnenraumes in mehrfacher Weise eine Sonderrolle einnehmen, die nicht zuletzt die therapeutische Vorgehensweise in herausragender Weise herausfordert und deshalb eine solide Grundlage für eine Ordnung erfordert.

Im Gegensatz zu anderen Körpertumoren verhalten sich Tumoren im Schädelinnenraum immer lebensbedrohend: Das heißt, dass jede intrakraniell wachsende Raumforderung unabhängig von der biologischen Wachstumstendenz „klinisch“ maligne ist (Zülch und Mennel, 1974). Merkmale anderer Körpertumoren wie zum Beispiel Wachstumseigenschaften und Begrenzung zur Umgebung spielen hierbei kaum eine Rolle. Vielmehr sind andere Komponenten maßgeblich, die zur klinischen Malignität beitragen (Zülch, 1986). Sie ergeben sich aus dem Sitz und der Wachstumsgeschwindigkeit und

indirekt der Größe sowie der einzelnen Geschwulstart einer intrakraniellen Raumforderung, die das biologische Verhalten bestimmen, wie schnell eine Hirnschwellung oder ein Hirnödem auftritt, welche Art einer Massenverschiebung sich entwickelt oder wie stark die Einwirkungen auf die Liquorwege, auf die Arterien, auf vitale Zentren sind. Bedingungen, die die Dynamik des aber invariabel auftretenden Hirndruckes, der zum letalen Ausgang führt, lediglich variieren.

Die Einteilungsversuche für intrakranielle Tumoren von Bailey und Cushing (1926, 1930) waren durch praktisch-neurochirurgische Bedürfnisse ausgezeichnet. Dem Zug der Zeit folgend, in der die histogenetische Betrachtungsweise durch die Vorarbeit der allgemeinen Tumorklassifikation vorgegeben war, mussten diese klassifikatorischen Bemühungen auf irgendeine Weise Eingang in die Ordnung der intrakraniellen Tumoren finden. Trotzdem war das eigentliche Anliegen des Vorgehens von Bailey und Cushing von Anfang an, solche Gruppen zu bilden, die sich klinisch einheitlich verhalten: Unausgesprochen stand somit das Problem der Prognose seit Beginn im Mittelpunkt der Klassifikationsbemühungen. Hierzu musste zunächst das zytogenetische Konzept – im weiteren Sinne, das heißt unter Einbeziehung histologischer und entwicklungsgeschichtlicher Befunde – auf seine Tragfähigkeit überprüft werden. Dies geschah durch Übernahme der Ergebnisse und Nomenklatur der oben skizzierten Forschungen zu den Gliazellen und deren Entwicklung.

Ostertag (1936) hat dagegen die Dys- und Embryogenese im Anschluss an Cohnheim (1877/1880) und Ribbert (1904) als Klassifikationsbasis für die Ordnung der Hirngeschwülste heran-

gezogen. Somit wäre seine embryologische Systematik ein Sonderfall der histogenetischen Systematik anzusehen. Eine, im wesentlich streng histologische, sogar zytologische Einteilung hatte Hortega (1932/1945) vorgelegt, die einerseits die Gliaentwicklung der spanischen Schule aufrechthielt und andererseits die Hirngeschwülste in Gliome und Paragliome unterteilte.

3.3. Die Begegnung Percival Bailey – Pio Del Rio Hortega

3.3.1. Der Aufbau einer zytogenetischen Hirntumorklassifikation

Nach dem ersten Weltkrieg, im April 1919 bekam Percival Bailey (1892-1973) bei Harvey Cushing, der damals schon der bekannteste und erfolgreichste Neurochirurg seiner Zeit war, eine Assistentenstelle in Peter Bent Brigham Hospital in Boston, um dort Neurochirurgie zu lernen (Bucy, 1974), nachdem er an der North Western University in Chicago zum Chirurgen, Pathologen und Histologen ausgebildet war. Bei Cushing lernte er zunächst das Handwerk der Neurochirurgie. Später betraute Cushing ihn mit der Aufgabe, das umfangreiche Operationsgut, welches bis 1919 schon über 1000 operierte intrakranielle Tumoren umfasste, zu klassifizieren. Die Einteilung der Hirntumoren sollte die Morphologie und Biologie einerseits und Kenntnisse der klinischen Syndrome, der präoperativen Diagnose sowie der postoperativen Prognose andererseits berücksichtigen. Zu diesem Zweck schickte Cushing Bailey nach Europa. Die Studienreise dauerte zwei Jahre und beinhaltete Aufenthalte in England, Deutschland, Frankreich und Spanien. Vor der Zusammenarbeit mit Cushing hielt sich Bailey in Paris bei Pierre Marie auf, einem wichtigen

Vertreter der klassischen französischen Neurologie. Seine Begegnungen mit Claude und besonders mit Pierre Janet weckten seine Interesse an psychologischen Problemen und damit auch an der eigentlichen Psychiatrie (Zülch, 1975). 1928 wurde Bailey Professor für Neurologie und Neurochirurgie in Chicago; 1951 übernahm er eine psychiatrische Klinik in Illinois (Zimmermann, 1990).

In Madrid erhielt er von dem Cajal Schüler Pio Del Rio Hortega Informationen über den Stand der Einteilung und Entwicklung der Stützzellen des Nervensystems. Zusätzlich zu den Astrozyten wurden zwei weitere Zellarten, die Oligodendroglia und Mikroglia von Hortega in einer Publikation im 1921 beschrieben (Haymaker, 1970). Die letzte erwies sich zunehmend als mesodermal und musste daher von den beiden anderen Gliaformen, den Astrozyten und Oligodendrocyten abgegrenzt werden. Es ist anzunehmen, dass Bailey und Del Rio Hortega schon im Vorfeld dieser schwierigen und wohl auch dilatierten Veröffentlichung den Gesamtkomplex der Gliaeinteilung im später „klassischen“ Sinne diskutierten.

Neben diesen Kenntnissen über die Gliogenese der spanischen Schule baute Bailey auf den Vorarbeiten von Ribbert (1904, 1918), Pick und Bielschowsky (1911) sowie Penfield (1931) auf (Zülch, 1975). In der Arbeit „über das Spongioblastom und das Gliom“ von Ribbert (1918) setzte Ribbert sich mit der Gliomeinteilung, besonders mit dem Spongioblastom auseinander. Er bezeichnete das Gliom als „variable Geschwulstart“ mit zwei möglichen Zellarten: 1. Die Gliazellen und 2. die Spongioblasten, die in der Entwicklung des Zentralnervensystems

weiter zurückliegen. „*Die Zellen wechseln ihre Form, ihre Lagerung und gegenseitige Anordnung, und allen diesen Bildungsstadien können Geschwülste entsprechen, deren häufigste das Gliom, die Neubildung der fast bis zu Ende differenzierten Stützsubstanz, ist.*“ Er hielt es für ausgeschlossen, dass aus weiter fortgeschrittenen Gliazellen wieder embryonale Zustände hervorgehen können. Die Spongioblastome zeigen verschiedene Variation in ihrer morphologischen Erscheinung. Sie würden sich auf eine gemeinsame undifferenzierte Gliazelle zurückverfolgen lassen, die Spongioblasten (Ribbert, 1918).

Nach der Rückkehr von Madrid nutzte Bailey die von der spanischen und deutschen neurohistologischen Schule erarbeiteten Typen der Zellen des Nervensystems und der Glia für die große Klassifikationsarbeit, aus der die erste Arbeit „Tumors of the glioma group“ hervorging. In diesem Buch wurde unter anderem die Zellentwicklung des Zentralnervensystems in einem Schema zusammengefasst (Abb. 22), welches die unerlässliche Grundlage für das Verständnis der Hirngeschwülste (Abb. 23) bildete (Bailey und Cushing, 1926).

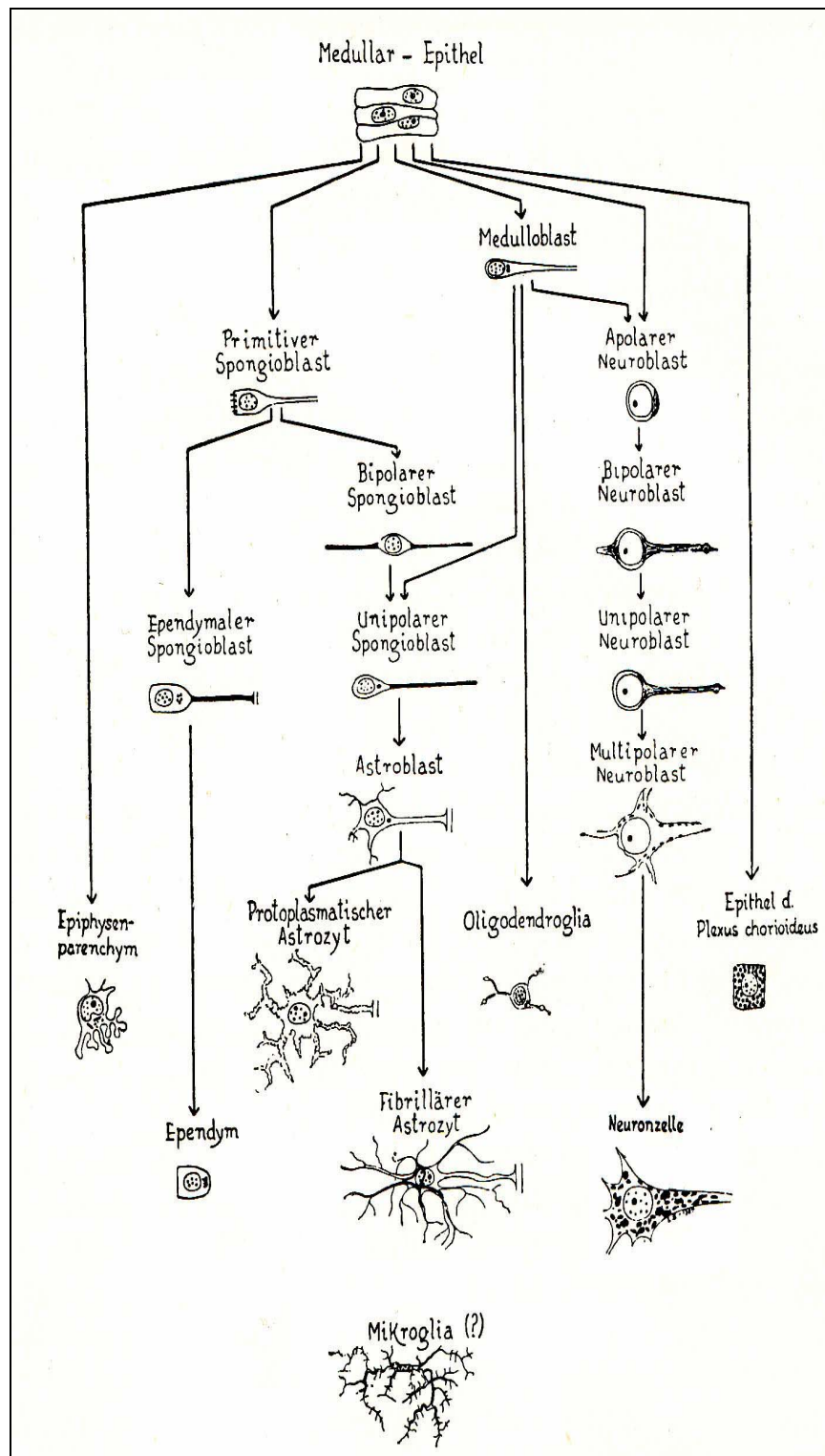


Abb. 22: Schema der Gliogenese nach Bailey und Cushing, 1926

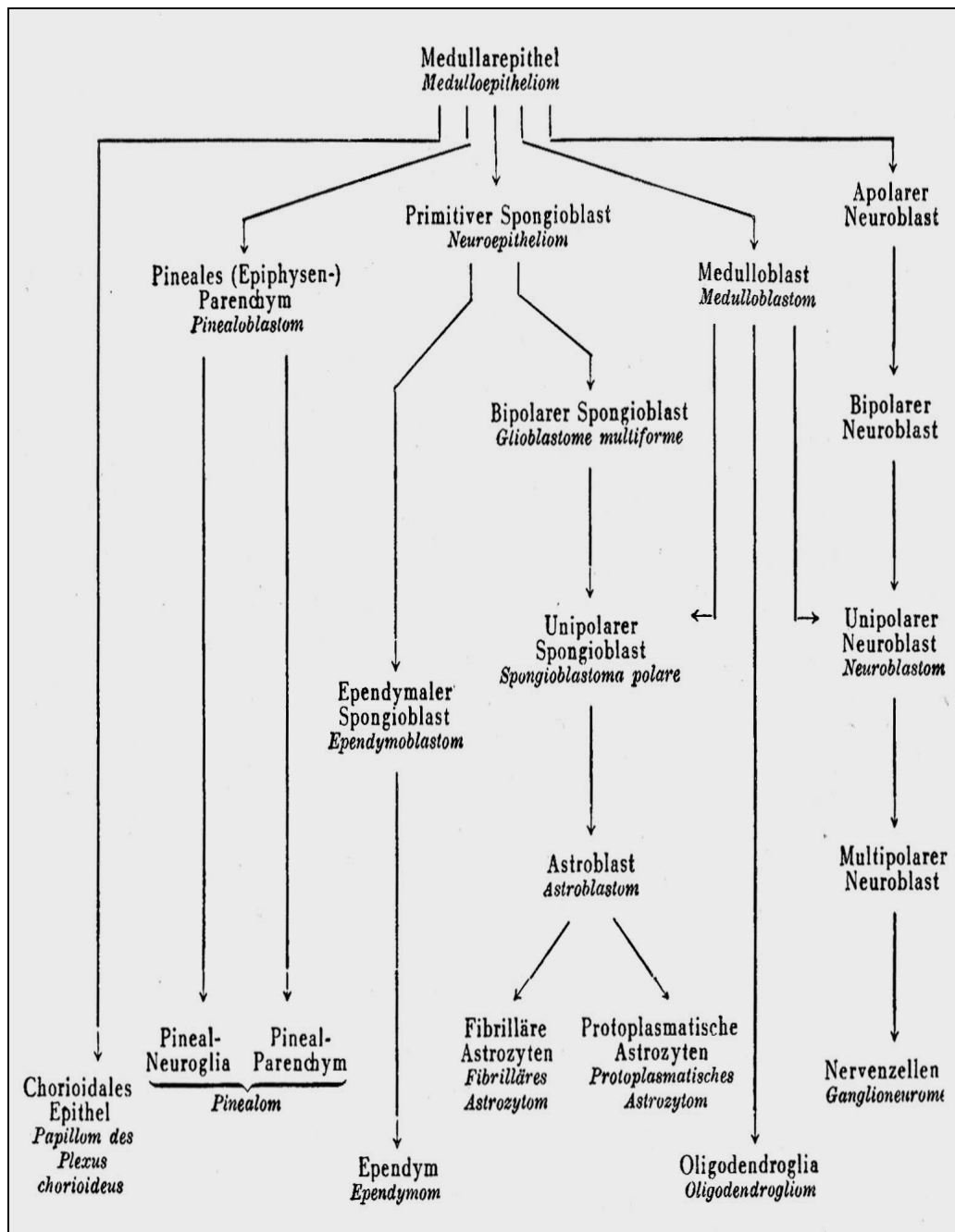


Abb. 23: Verschiedene Gliomarten in das Entwicklungsschema der Histogenese eingeordnet (nach Bailey und Cushing, 1926), Beachte die Einführung des hypothetischen Medulloblasten und die Ableitung der Oligodendroglia

Die Ergebnisse der Metallimprägnationen der spanischen Schule, der Vergleich mit normalem Gewebe und den zellulären Reifungsstufen im Nervensystem bildeten so die Grundlage der ersten Einteilung, wobei die histogenetischen Grundlagen auch in den Vorarbeiten der von Wilhelm His (1889, 1904) neben der schon genannten spanischen Schule zur Verfügung standen (Zülch, 1956). Es stellte sich als möglich heraus, die unterschiedlichen Unterarten der Gliome den verschiedenen Zelltypen zuzuordnen. So ergaben sich zunächst folgende 15 Gruppen der vom Medullarepithel abzuleitenden Hirngeschwülste, wobei nur wenige unklassifizierbar übrig blieben.

1. Medulloepitheliome
2. Medulloblastome
3. Pineoblastome
4. Pinealome
5. Ependymoblastome
6. Ependymome
7. Neuroepitheliome
8. Spongioblastoma multiforme
9. Spongioblastoma unipolare
10. Astroblastome
11. Astrocytoma protoplasmaticum (a)
 Astrocytoma fibrillare (b)
12. Oligodendrogliome
13. Neuroblastome
14. Ganglioneurome
15. Papilloma chorioideum

Bailey beschrieb außerdem, dass die embryonalen und ausgereiften Zellen, mit Ausnahme der Mikroglia in Hirngeschwülsten mehr oder weniger häufig anzutreffen seien, da die Tumoren vorwiegend mehrere

Zellarten enthalten würden. Dafür nahm er an, dass der Tumor von embryonalen Zellen ausgeht und sich differenziert, oder dass er von ausgereiften Zellen ausgeht und sich entdifferenziert (Bailey, 1951).

3.3.2. Frühe Bemühungen um prognostische Fragen und der Beginn einer Gradierung

Weiterhin brachte Bailey den klinischen Verlauf mit den nun gewonnenen Rubriken in Beziehung. Es ergab sich zwanglos, dass in der Hauptgruppe der intrakraniellen Tumoren eine Art Stufenfolge bestand: Histologisch als gut differenziert zu bezeichnende Gliome, wie das Astrozytom und Oligodendrogliom hatten eine bessere Prognose als das „wilde“ Glioblastom. Im Allgemeinen würden nach diesem Prinzip die Gliome, die aus Zellen bestehen, die an frühen Stadien der Histogenese erinnern, zu einer raschen Entwicklung neigen.

Neben der Abhandlung der histologischen Methoden wurden der Ursprung und klinische Gesichtspunkte (Lebenszeit nach Einsatz der Lokalsymptome und des Hirndrucks sowie Lebenszeit nach der Operation) berücksichtigt. Außerdem wurde eine Klassifizierung der Gliome aus der klinischen Erfahrung notwendig, da die Antwort auf die biologische Wertigkeit der Hirngeschwülste mit der Diagnose „Gliom“ nicht mehr ausreichte: *„Wir waren aber in Verlegenheit, wenn wir sagen wollten, wie es möglich war, dass ein Patient, aus dessen Kleinhirn vor langer Zeit, nämlich im Jahr 1906, eine große Geschwulst unter der Diagnose „Gliom“ beseitigt war, nachgewiesenermassen noch lebte und sich nach 19 Jahren erwerbstätig als Familienvater*

befand, während ein anderer Patient, dem ein „Gliom“ in ähnlicher Weise und anscheinend total entfernt war, nur knapp 6 Monate lebte, bis ein plötzlicher Rückfall eintrat“ (Bailey und Cushing, 1930). Die genannten Überlegungen beruhten auf Schwierigkeiten, die sich an folgenden Punkten festmachen lassen:

Durch das zytogenetische Konzept wurden ungleich umfangreiche Rubriken geschaffen: Einzelne Rubriken waren quantitativ gut besetzt. Die Rubriken der Gliome, Astrozytome, Oligodendrogliome, Spongioblastome und Glioblastoma multiforme (teilweise auch Spongioblastoma multiforme genannt) konnten durch häufig auftretende Tumoren aufgefüllt werden, während für andere Rubriken Tumoren selten, kaum oder überhaupt nicht gefunden wurden.

Einzelne der so aufgestellten Tumoreinheiten zeigten sich auch als biologisch gut definiert. Manche Tumoren kamen nur in Kindes- oder Jugendalter vor, manche im höheren Erwachsenenalter; für einige gab es ausgesprochene Geschlechtsbevorzugungen. Offenbar hing dieser biologische Parameter auch mit der Prognose zusammen.

Die allgemeine Regel, je weniger differenziert, umso maligner, traf nicht in allen Fällen zu. Es wurde oben dargestellt, dass dies für die Kerngruppe der Gliome des Erwachsenenalters – heute supratentorielle Gliome des Erwachsenenalters – ohne weiteres bestätigt werden kann. Das Gegenbeispiel stellt das sogenannte Spongioblastom dar, bei dem Percival Bailey selbst entgegen der zytogenetischen Charakterisierungen einen gutartigen Verlauf festgestellt hat.

Dieser letzte Punkt verdient am Beispiel des Spongioblastoms etwas weiter ausgeführt zu werden, da die Bezeichnung Spongioblastom und die Definition der Entität, die sich dahinter verbirgt, zu erheblichen Irritationen in der Folgezeit geführt hat. Zunächst ist festzuhalten, dass das Spongioblastom ein Gliom darstellt, das aus bipolaren, faserbildenden Zellen besteht. Es wurde schon darauf hingewiesen, dass teilweise das Glioblastom als Spongioblastom angesehen wurde. Aufgrund der angeblich niederen Differenzierung und der Korrelation mit den primitiven Spongioblasten wäre dies noch eine logische Ableitung.

Dagegen zeigte sich jedoch, dass viele dieser Tumoren, die aus bipolaren, faserbildenden Astrozyten – Spongioblasten? – bestehen, einen eher gutartigen Verlauf nehmen. Sie sind zudem häufig im Kindes- und Jugendalter, zeichnen sich durch die charakteristische Lage im Bereich der Mittellinie aus und wurden teilweise auf die subependymäre Glia zurückgeführt. Hierfür sprachen auch das häufige Auftreten von Rosenthal'schen Fasern und granulierten Körperchen, die als Degenerationsprodukte der subependymären Glia angesehen werden können, im Spongioblastom. Somit wurde dieser Tumor – auch Baileys Spongioblastom genannt – eine gutartige, biologisch gut definierte Entität bezeichnet. Damit entspricht sie nicht der Grundregel, dass eine dieser zytologischen Differenzierungen ein malignes Verhalten hat.

Es wurde jedoch zusätzlich von Cairns (1931) ein Spongioblastom beschrieben, das diesem Konzept entspricht. Es handelt sich um das sogenannte „primitive“ oder „true“ spongioblastoma, das in den Lehrbüchern von Dorothea Russel und L.J. Rubinstein (1959) dargestellt wird. Dieser Tumor, obwohl zytologisch und histologisch

hochcharakteristisch, muss als eine exquisite Seltenheit angesehen werden. In den entsprechenden Klassifikationsschemata war jedoch dann der Begriff Spongioblastom für diesen seltenen Tumor vorbehalten, während die gutartigen polaren astrozytären Tumoren des Kindes- und Jugendalters als juvenile Astrozytome bezeichnet wurden. Da sie häufig auch im Kleinhirn wachsen und dort von Bergstrand (1932) mustergültig beschrieben wurden, wurden sie auch als Bergstrand-Tumoren bezeichnet.

Somit konnte das zytogenetische Konzept, wie es aus den Untersuchungen der spanischen Schule und der Anwendung durch Bailey und Cushing konzipiert worden war, nur ein grobes Raster darstellen. Eine zweite Komponente musste hinzutreten, die durch die oben genannte Feststellung von Percival Bailey begründet war.

Es lag auf der Hand, dass die mittleren Überlebenszeiten der einzelnen Rubriken geeignet waren, solche biologischen Entitäten zu schaffen. Dies wurde von Bailey und Cushing relativ früh durch eine sogenannte Überlebenstafel in Angriff genommen. Bei dieser ersten Überlebenstafel (Schema der Überlebenszeiten) wurde jedoch noch nicht der Gesichtspunkt der biologischen Entität, das heißt Häufigkeit und Geschlecht sowie Altersprädisposition mit einbezogen. Dies blieb einer späteren Entwicklung überlassen. Immerhin war die Aufstellung dieser ersten Überlebenstafel der Beginn eines zweiten Aspektes, nämlich eines pragmatischen Aspektes, der zu dem zytogenetischen Konzept hinzuzutreten und es zu ergänzen hatte. Dahinter stand die Notwendigkeit, die intrakraniellen Tumoren bezüglich ihrer Prognose besser zu definieren. Es war damit auch eine Ausgangsbasis geschaffen, auf denen spätere Klassifikations- und Gradierungs-

bemühungen aufbauen konnten.

Damit war das folgende Schema der Überlebenszeiten (Tab. 2) gewonnen, das eine frühe Gradierungstafel darstellt:

1. Medulloepithelioma	8 Monaten
2. Pineoblastoma	12 Monaten
3. Glioblastoma	12 Monaten
4. Medulloblastoma	17 Monaten
5. Pinealoma	18 Monaten
6. Ependymoblastoma	19 Monaten
7. Neuroblastoma	25 Monaten
8. Astroblastoma	28 Monaten
9. Ependymoma	32 Monaten
10. Spongioblastoma	46 Monaten
11. Oligodendroglioma	66 Monaten
12. Astrocytoma protoplasmaticum	67 Monaten
13. Astrocytoma fibrillare	86 Monaten

Tab. 2: Durchschnittliche Lebenszeit der verschiedenen Tumorgruppen (nach Bailey und Cushing, 1926 und 1930)

3.4. Die Entwicklung beider Forschungsgebiete:

3.4.1. Die Entwicklung der zytogenetischen Vorstellung: Gliogenese mit Fortsetzung in die modernen Konzepte

Bailey und Cushing stellten 1926 das erste große System der Gliome auf (Abb. 24), um das Chaos in dem großen Patientengut aus operierten Hirngeschwülsten zu bewältigen. Diesem System liegt ein zytogenetisches Prinzip als Ordnungsprinzip zugrunde, und es stellt außerdem eine klinisch-pathologische praktische Gemeinschaftsarbeit dar, da es klinische Fragestellungen (Erkennung des Krankheits-

ablaufes, der typischen Syndrome, Verfolgung der Lebensgeschichte nach der Entfernung der Geschwulst, Festlegung der biologischen Stellung der Geschwulstarten) berücksichtigt. In dieser Einteilung wurden 15 Unterarten unterschieden, die nicht alle dem Gliombegriff völlig entsprachen. Die neu bearbeitete Einteilung von Bailey und Cushing (1927) enthielt 8 Tumorhauptgruppen. 1928 kritisierte Roussy an der Bailey-Cushings Einteilung, dass die Histogenese noch zu wenig gesichert sei, und eine Klassifikation nach histogenetischen Gesichtspunkten hypothetisch bleiben müsse. Auf dem Vorwurf von Roussy hin, dass die Geschwulst aus Zellen entstehe, die auf einem bestimmten Punkt stehen geblieben seien und nicht anaplastisch ihre Form verändert hätten (Zülch, 1956), nahm Bailey (1932) selbst hierzu folgende Stellung: Die Einteilung würde eine Namensgebung nach der Ähnlichkeit der vorherrschenden Geschwulstzellen mit einem Zelltyp der Embryogenese vorsehen. Hingegen hatte Carmichael (1928) aufgrund seiner Untersuchung von 75 Tumoren die Brauchbarkeit der Bailey-Cushings Einteilung bestätigt (Zülch, 1939). Penfield schloss sich 1931 weitgehend den Vorschlägen Baileys und Cushings an. Seine Bearbeitung der Geschwülste enthielt ebenfalls 8 Hautgruppen (Arendt, 1977). Diese Einteilung wurde im Übrigen in Nordamerika und England für bindend erklärt.

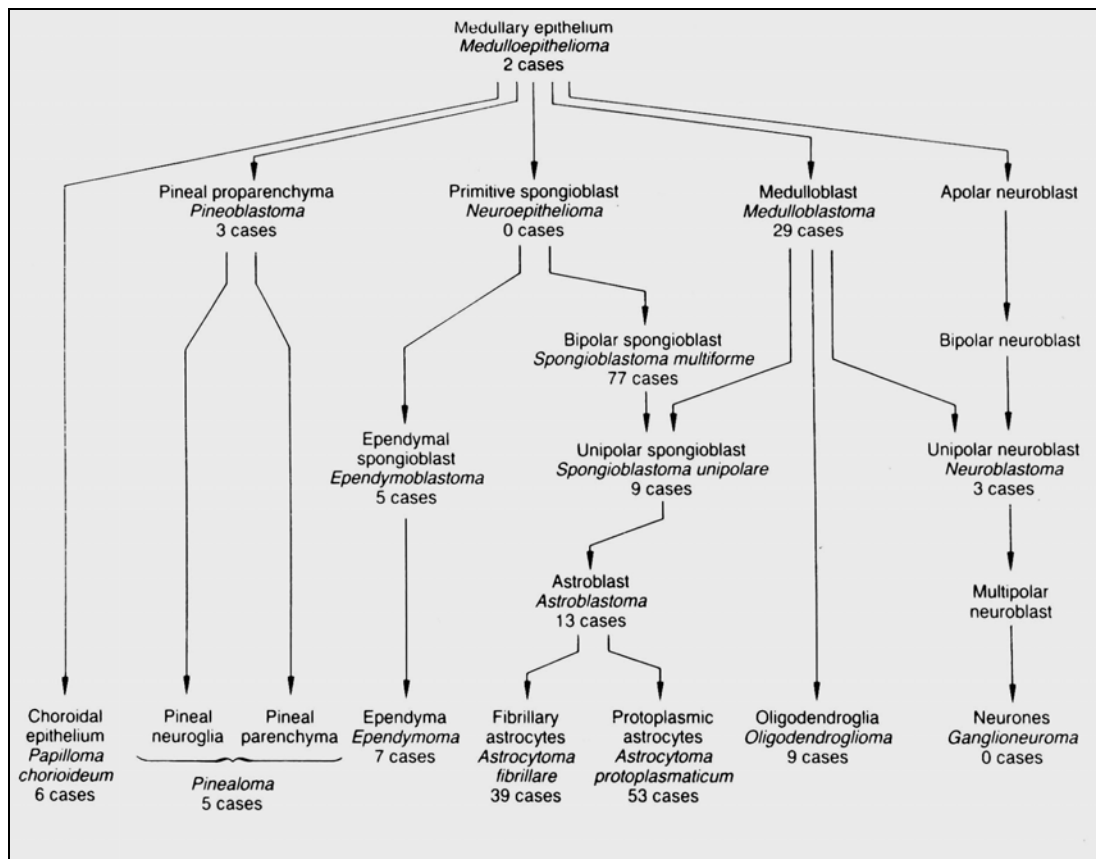


Abb. 24: Schema der Zytogenetik der Tumoren (aus Bailey und Cushing, 1926).

Roussy und Oberling (1932) hatten sich weitgehend der Bailey-Cushings Einteilung genähert, wobei Abweichungen in der Nomenklatur bestanden. Die Einteilung sieht drei Hauptgruppen vor, die von der Glia, dem Ependym und Plexus sowie von den neuralen Elementen ausgehen. Daneben gibt es noch Geschwülste, die an das primitive Neurospongium erinnern: Neurospongiome (Medulloblastome), andere würden die Formen frühester Entwicklungsstadien wiederholen: Neuroepitheliome. Der Unterschied dieser Einteilung zu der Bailey-Cushings besteht im Einteilungsgrundsatz. Sie geht von einer Ähnlichkeit mit dem embryonalen Gewebe aus. Dies setzt eine dysembryogenetische Entstehung nicht voraus. Ein Vergleich der Nomenklatur von Bailey, Penfield und Roussy-Oberling gibt die

folgende Tabelle:

Bailey (1927)	Penfield (1931)	Roussy und Oberling (1932)
1. Medulloblastoma 2. Neuroepithelioma 3. Spongioblastoma multiforme (Glioblastom) 4. Pinealoma 5. Spongioblastome unipolare 6. Astroblastoma 7. Ependymoma 8. Astrocytoma Oligodendroglioma Ganglioneuroma	1. Medulloblastoma 2. Neuroepithelioma 3. Glioblastoma multiforme 4. Pinealoma 5. Spongioblastome polare 6. Astroblastoma 7. Ependymoma 8. Astrocytoma Oligodendroglioma	1. Neurospongioma 2. Neuroepithelioma 3. Gliome Astrocytoma, Glioblastoma, Oligodendrocytoma 4. Ependymochorioid-Tumoren: Ependymocytoma, Ependymoblastoma, Ependymoglioma Plexuspapilloma 1. Ganglioneuroma

Tab. 3 : Vergleich der Einteilungen der Hirngeschwülste bei Bailey (1927), Penfield (1931) und Roussy-Oberling (1932)

Bergstrands Verbesserungsvorschlag (1933) hatte im wesentlichen eine klinische Blickrichtung. Die Einteilung hatte einen biologischen Aspekt und unterscheidet somit „bösartige“ und „gutartige“ Formen der Gliome des Großhirns. Er verzichtete auf das polare Spongioblastom. Seine Einteilung ist die folgende:

1. Gutartige Gruppe: Astrocytoma fibrillare, Astrocytoma protoplasmaticum, Astrocytoma gigantocellulare 2. Bösartige Gruppe: Glioblastoma multiforme, Glioblastoma fusiforme, Glioblastoma protoplasmaticum 3. Ependymome 4. Oligodendrogliome

Tab. 4: Einteilung der Gliome nach Bergstrand

Im gleichen Jahr hatte Cox (1933) seine Erfahrungen mit der Bailey-Cushing Einteilung in einer Arbeit niedergelegt. Er übernahm die bekannte Terminologie und äußerte seine Bedenken über die Bezeichnungen der Zelltypen nach der Histogenese. Er nahm an, dass die Anaplasie schon ausgereifter Zellen in tumorartigem Wachstum eine größere Rolle spielen würde (Zülch, 1956). Des Weiteren gab er als Bedenken an, dass die Benennung der Tumoren nach Zellformen der Gewebsentwicklung noch keine Rückschlüsse auf die Entstehung der Geschwülste und deren Reifungsstufe erlauben würde. Dies betraf vor allem die Medulloblasten, Spongioblasten und Astroblasten, wobei die Neuroblasten sich am schwierigsten identifizieren lassen würden (Cox, 1933).

Ostertag (1936) hatte seine Arbeit über die Hirngeschwülste und Beziehungen zur Dysembryogenese zusammengefasst. Er ging von der bekannten dysraphischen Genese der Entwicklungsstörungen des Rückenmarks aus und stellt die dysontogenetischen Möglichkeiten an den Differenzierungs- und Nahtstellen auf. Seine Einteilung baute sich im Wesentlichen auf diese genetische Theorie auf und ging demnach vom Sitz aus. So unterschied er zum Beispiel 6 Typen der frontalen Gliome (Balken, etc.). Eine wichtige Schlussfolgerung besteht hierbei in der Betonung der Häufung gewisser Geschwülste mit gleichem Sitz und gleicher Ausbreitung (Zülch, 1939, Ostertag, 1936). Die zytogenetische Unterscheidung der verschiedenen Geschwulstgruppen tritt dabei jedoch in den Hintergrund.

In seinem Referat über die Hirngeschwülste berichtete Gagel (1937) über seine Erfahrungen bei der Klassifikation der Breslauer Sammlung, die 561 intrakranielle Tumoren beinhaltete und das Material von Otfried

Foerster darstellte. Er verwendete dabei die (im Sinne Penfields) vereinfachte Einteilung, um die Tumoren zu ordnen.

In den Arbeiten aus der argentinischen Arbeitsstätte hatte Hortega seine Erfahrungen bei der Durcharbeitung der intrakraniellen Geschwülste niedergelegt. Im Gegensatz zu Bailey und Cushing hatte Hortega (1931/1932; 1944/1945) eine histologische bevorzugt. Er nahm eine Zweiteilung in Gliome und Paragliome vor (Abb. 25) (Mennel, 1988). Wichtig war hierbei die Trennung der Entwicklungslinie als Medullarepithel in eine Zellreihe, zu der Gliome und eine andere, zu der die „Paragliome“ in Beziehung standen (Zülch, 1956).

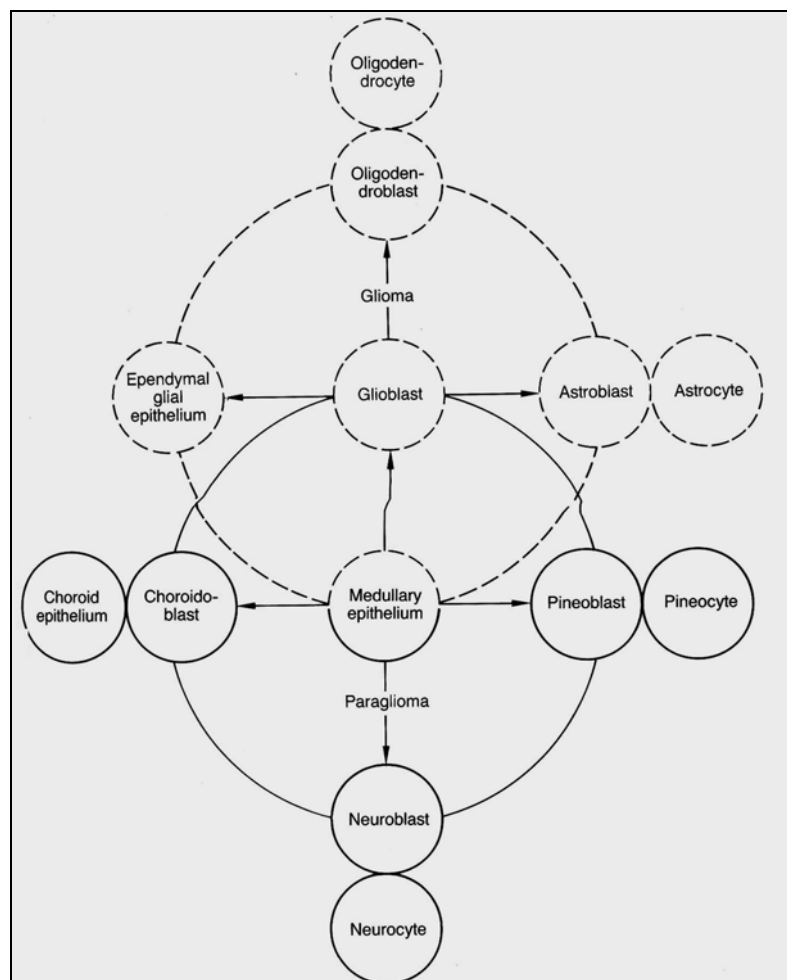


Abb. 25: Abstammung der Gliazellen und anderer Zellen des Nervensystems nach Hortega (1931/1932; 1944/1945)

Der Begriff „Paragliome“ wird sowohl von Henschen (1955) als auch von Zülch (1956) verwendet. Henschens detaillierte Einteilung hat folgende Gestalt:

A. Primäre Formen	B. Sekundäre bzw. unreife Formen	
1. Medulloblastome, Medulloblastoma cerebelli (vgl. Retinoblastom, Pineoblastom, Sympathoblastom)	–	–
2. Spongioblastome des Großhirns, Hirnstamms und Kleinhirns	Zunehmende Anaplasie	Spongioblastische Glioblastome (10)
3. Oligodendrozytome, globozelluläre des Großhirns, fuszelluläre des Optikus	Maligne Oligodendrozytome	Oligodendrozytäre Glioblastome (10)
4. Astrozytome fibrilläre und protoplasmatische	Zunehmende Anaplasie	Astrozytäre Glioblastome (10)
5. Ependymome, Ependymogliome, Ependymoepitheliome	Maligne Ependymome	Ependymale Glioblastome (10)
6. Pinealome	–	–
7. Gangliozytome des Großhirns, Hirnstamms und Kleinhirns	Unreife Formen	Neuroblastome
8. Plexuspapillome	Zunehmende Anaplasie	Plexuskarzinome
9. Neurolemmome, kraniale und spinale Wurzeln	–	–

Tab. 5: Einteilung der neuroektodermalen Tumoren nach Henschen (1955)

Auch wenn die Zweiteilung in Gliome und Paragliome als ein brauchbarer Vorschlag erscheint, hat Hortegas Einteilung Schwachstellen: Offenbar durch die verschiedenen Imprägnationsmethoden verleitet, war Hortegas Betrachtungsweise auf die Analyse der Zelltypen gelenkt worden, während der Wachstumstyp, die Gesamtarchitektur und insbesondere das biologische Verhalten der Geschwülste in den Hintergrund traten. Bei den unreifen Gliomen (Glioblastom) unterschied Ortega zwei Hauptformen, die isomorphen und heteromorphen Typen, je nach der Einheitlichkeit des Zelltyps.

Unter den isomorphen würde man einige Arten der Glioblastoma multiforme-Gruppe, Ependymgruppe und die Medulloblastome wieder finden (Zülch, 1956). Zudem kamen kombinierte Namen wie „Glioblasto-Astroblastome“ oder „Astroblasto-Astrozytome“ vor. So entstanden Gruppenbildungen, mit denen der Kliniker hinsichtlich des biologischen Verhaltens des Tumors wenig anfangen konnten; denn eine Gruppenbildung aufgrund oberflächlicher Ähnlichkeit der Zellformen bei den Hirngeschwülsten würde zu biologisch völlig unterschiedlichen Einheiten führen (Zülch, 1956).

So wurde von Henschen (1934) darauf hingewiesen, dass es sich beim Glioblastom nicht um eine selbständige primäre Geschwulstform, sondern um atypische Varianten von verschiedenen isotypischen Gliiformen handelt. Diese Auffassung wurde auch von Globus (1931), Cox (1934), Russel (1939) und Kernohan (1949) vertreten sowie von Zülch (1956) bei der Einordnung dieser Geschwulstart berücksichtigt. Das Glioblastom ist danach weder histologisch noch histogenetisch eine einheitliche Geschwulst. Nach Kernohan (1949) schien das Glioblastom seinen Charakter als ein aus einer primären ursprünglichen Gliiform hervorgegangener Tumor verloren zu haben. Neben einer ausgeprägten Zellpolymorphie gibt es Glioblastome mit spongioblastom-, oligodendrogliom- oder astrozytomartigen Strukturen, so dass sich allein aus dem Vergleich eine Einteilung in spongioblastisch, oligodendrozytär, astrozytär und multiform anbietet. Übergänge zwischen diesen Untergruppen sind möglich. Untersuchungen von Henschen (1934), Scherer (1935), Kernohan (1949) schienen aufgrund der geweblichen Dedifferenzierung darauf hinzuweisen, dass aus einem differenzierten Gliom ein Glioblastom entstehen konnte. Damit war das Problem der primären oder sekundären Natur dieses malignen Tumors des höheren

Erwachsenenalters angesprochen, das bis heute in mannigfachen Wandlungen weiterbesteht. Durch die molekulare Analyse ist es inzwischen möglich geworden, primäre und sekundäre Glioblastome einigermaßen sicher zu unterscheiden.

Eine weitere Darstellung, die große Verbreitung gefunden hat, stammt von Dorothy Russel und Lucien Rubinsteins (1959).



Abb. 26: Lucien Rubinstein

Sie beruht auf umfangreichem Material aus Großbritannien. Diese Einteilung bezieht sich zwar auf die Rubriken von Bailey und Cushing, stellt aber einzelne kasuistische Befunde in den Vordergrund und setzte sich in den angelsächsischen Ländern durch (Mennel, 1988). Sie hat folgende Gestalt:

I. Primäre neuroektodermale Tumoren

A. Gliöse Tumoren

1. Astrozytäre Gruppe

- a) Astrozytom
- b) Astroblastom
- c) Polares Spongioblastom

2. Oligodendroglioma

- a) Oligodendrogliom

3. Ependym und verwandte Strukturen

- a) Ependymom, Subependymom
- b) Papillom des Plexus choroidalis
- c) Kolloidzyste

4. Glioblastome multiforme

B. Tumoren der Epiphyse

- a) Pineoblastom
- b) Pineozytom

C. Tumoren der Retina (primitives Epithel)

- a) Retinoblastom

D. Neuronale Tumoren

- a) Medulloblastom
- b) Medulloepitheliom
- c) Neuroblastom
- d) Ganglioneurom und Gangliogliom

II. Tumoren der Meningen und verwandter Gewebe

- a) Meningiom
- b) Maligne menigeale Tumoren, malignes Meningiom, primäres Sarkom der Meningen und des Gehirns

III. Sekundäre Tumoren des Nervensystems

Hypophysenadenom

- a) Glomus jugulare-Tumoren
- b) Osteom
- c) Chondrom und Osteochondrom
- d) Chordom
- e) Knochensarkome
- f) Hämatogene Metastasen

IV. Tumoren der Neurohypophyse, Tumoren der Retina und des Nervus opticus

V. Kongenitale Mißbildungstumoren

- a) Teratome
- b) Teratoide Tumoren
- c) Dermoid
- d) Epidermoidzyste
- e) Kraniopharyngiom
- f) Lipom
- g) Ektopien und Hamartome des Nervengewebes
- h) Dysgenetische Syndrome mit Tumoren
- Lindautumor
- Tuberöse Hirnsklerose
- Neurofibromatose v. Recklinghausen
- Neurokutane Melanose und
- Melanose der Leptomeninx
- Hamartome des ZNS

VI. Tumoren des retikulohistiozytären Gewebes, Retikulosen und Krankheiten

- a) Leukämie
- b) Lymphadenose
- c) Plasmozytom

VII. Tumoren der Blutgefäße

- a) Hämangioblastom
- b) Hamartome der Blutgefäße

VIII. Tumoren der Nervenwurzeln und der peripheren Nerven

- a) Schwannom
- b) Neurofibrom
- c) Chemodektom
- d) Kavernöses Hämangiom

IX. Periphere neurogene Tumoren

- a) Neuroblastom
- b) Ganglioneurom
- c) Phäochromozytom

Tab. 6: Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems nach Russel und Rubinstein (1959)

In den spanischen Ländern wird die fast ausschließlich zytologisch-zytogenetische Einteilung nach Pollak (1966) (Arendt, 1977) gepflegt. Die dabei aufgestellten Rubriken für die zentralen und peripheren neurogenen Tumoren sind die folgenden:

<p>A. Geschwülste des Zentralnervensystems</p> <p>I. Neuroner Anteil</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neuroepitheliom 2. Neuroblastom 3. Neurozytom <p>II. Neuroglischer Anteil</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Glioepitheliom 2. Glioblastom (isomorph — polymorph) 3. Astroblastom (rundzellig — spindelzellig — großzellig) 4. Astrozytom (fibroplastisch — protoplasmatisch) 5. Oligodendrogliom (rundzellig — spindelzellig) <p>III. Mikroglischer Anteil</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mikroglom (Retikulosarkom) <p>B. Geschwülste des Neuroepithels</p> <p>I. Retina</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neuroner Anteil <ol style="list-style-type: none"> a) Neuroepitheliom b) Neuroblastom 2. Neuroglischer Sektor <ol style="list-style-type: none"> a) Astrozytom <p>II. Olfaktorius</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neuroner Sektor <ol style="list-style-type: none"> a) Neuroblastom <p>C. Geschwülste der Hirnanhangsgebilde</p> <p>I. Epiphyse</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dysgenesien 2. Pineoblastom 3. Pineozytom <p>II. Plexus chorioideus</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bindegewebiger Anteil <ol style="list-style-type: none"> a) Fibrohistiozytom b) Sarkom 2. Epithelialer Anteil <ol style="list-style-type: none"> a) Papillom b) Karzinom <p>D. Geschwülste der Hypophyse</p> <p>I. Vorderlappen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dysgenesien <ol style="list-style-type: none"> a) Einfache Zyste b) Adamantinom c) Teratoid 2. Adenome <ol style="list-style-type: none"> a) chromophob b) chromophil (azidophil — basophil) 3. Karzinome <p>II. Hinterlappen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dysgenesien 2. Spindelzellige Gliome 	<p>E. Geschwülste der Meningen</p> <p>I. Äußerer Anteil</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Meningoexotheliom 2. Meningoexotheliosarkom <p>II. Retikuloendothelialer Anteil</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Histiozytom 2. Hämangioblastom 3. Retikulosarkom <p>III. Gefäße</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fibrom 2. Lipom 3. Angiom <p>IV. Pigmente</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Melanoblastom <p>F. Geschwülste des sympathischen Nervensystems</p> <p>I. Neuroner Anteil</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sympathogonion 2. Sympathoblastom 3. Sympathozytom <p>II. Neuroglischer Anteil</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gliozytom <p>III. Mikroglischer Anteil</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ? <p>G. Geschwülste der Spinalganglien</p> <p>I. Neuroner Anteil</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neuroblastom <p>II. Neuroglischer Anteil</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gliom <p>III. Mikroglischer Anteil</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ? <p>H. Geschwülste der Nerven und Nervenendigungen</p> <p>I. Bindegewebiger Anteil</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fibrom 2. Sarkom (?) <p>II. Neuroglischer Anteil</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Undifferenziert <ol style="list-style-type: none"> a) Lemmoblastom 2. Differenziert <ol style="list-style-type: none"> a) Lemmozytom b) Lemmozytofibrin c) Terminales Lemmozytom <ol style="list-style-type: none"> α) Neuronaevus (Masson) β) intradermaler Naevuszellnaevus
--	---

Tab. 7: Einteilung der Geschwülste des zentralen und peripheren Nervensystems nach Pollak (1966)

Aufgrund seiner Befunde stellte Henschen (1935) die These auf, dass alle Glioblastome sekundär entstanden seien. Seiner Meinung nach würde *„die histologische Stabilität schon erreichter Entwicklungsstadien überschätzt und die Möglichkeit der Dedifferenzierung unterschätzt. Einheitlich zusammengesetzte Gliome würde es kaum geben“* (Niessing et al. 1980). Daher nahm Henschen an, dass es neben der Möglichkeit einer Entstehung von Glioblastomen durch fortschreitende Anaplasie in gleicher Weise wie beim Karzinom ein eigenständiges Auftreten des Glioblastoms gäbe, so dass zwischen primären und sekundären Glioblastomen unterschieden werden kann. Die spongioblastom-, oligodendrogliom- oder astrozytomartigen Strukturen in einem Glioblastom erlauben aber noch keinen Rückschluss auf die Entstehung (Arendt, 1977). Auch Zülch (1956) wies auf regressive Veränderungen hin, die ein „polymorphes“ Bild des Tumors entstehen lassen würden. Zusätzlich nahm er eine Einteilung nach dem Reifegrad an (Niessing et al. 1980). Die Häufigkeit eines Tumors stellt ein weiteres Kriterium der Klassifizierbarkeit in seiner Einteilung (1956) dar (Mennel, 1988).

Die Uneinheitlichkeiten der verschiedenen Einteilungen hatten eine Bestrebung nach einer einheitlichen Nomenklatur zur Folge. Eine solche fand sich in der Arbeit der UICC (Unio internationalis contra cancrum) (1965), die als leicht modifizierte Zülch´sche Klassifikation aufzufassen ist, nachdem im Rahmen des Kölner Symposiums 1961 zur Vereinheitlichung der Bezeichnungen ohne Erfolg blieb (Zülch und Woolf, 1964).

Die von Zülch im Handbuch der Neurochirurgie aufgestellte grobe Einteilung hat folgende Gestalt:

Reifegrad		
Undifferenziert		
I. Medulloblastome Retinoblastom - Pineoblastom - Medulloblastoma cerebelli - Sympathoblastom		
Differenziert		
II. Gliome Spongioblastom Oligodendrogliom Astrocytom	III. Paragliome Ependymom Plexuspapillom Pinealom Neurinom	IV. Gangliocytome Gangliocytoma cerebri Gangliocytoma cerebelli (Gangliocytoma tr. sympathici)
Anaplastisch Glioblastom	? (anaplastische Ependymome, Pinealome)	

Tab. 8: Einteilung der Hirngeschwülste nach Zülch (1956)

Die Rubriken der Einteilung der UICC sind im Folgenden dargestellt:

<p>1. Nervenzellen</p> <ul style="list-style-type: none"> Ganglioneurom Gangliozytom Gangliogliom Ganglioneuroblastom Malignes Ganglioneurom Malignes Gangliozytom Malignes Gangliogliom Sympathikogoniom Sympathikoblastom Neuroblastom <p>2. Neuroepithel</p> <ul style="list-style-type: none"> Ependymom <ul style="list-style-type: none"> epithelial papillär zellulär Malignes Ependymom Ependymbblastom Papillom des Plexus chorioideus Plexuspapillom Olfaktorius-Neuroepitheliom <p>3. Auge</p> <ul style="list-style-type: none"> Medulloepitheliom des Ziliar-Epithels Diktyom Neuroepitheliom Retinoblastom <ul style="list-style-type: none"> mit echten Rosetten ohne echte Rosetten Malignes Melanom der Uvea <p>4. Glia</p> <ul style="list-style-type: none"> Astrozytom <ul style="list-style-type: none"> fibrillär protoplasmatisch gemistozytisch Malignes Astrozytom Astrozytom der Nase Nasales Gliom Oligodendrogliom Multiformes Glioblastom Polares Spongioblastom Medulloblastom 	<p>5. Periphere und kraniale Nerven</p> <ul style="list-style-type: none"> Neurinom Neurilemmom Schwannom Neurofibrom Malignes Neurinom Malignes Neurilemmom Malignes Schwannom <p>6. Meningen</p> <ul style="list-style-type: none"> Meningiom <ul style="list-style-type: none"> epitheloid meningoepitheliomatös endotheliomatös fibroblastisch fibromatös psammomatös <p>7. Gefäße</p> <ul style="list-style-type: none"> Hämangiom des Kleinhirns von Hippel-Lindausche Krankheit <p>8. Paraganglien</p> <ul style="list-style-type: none"> Nicht chromaffines Paragangliom Carotid body Tumor Glomus caroticum Tumor Chemodektom <ul style="list-style-type: none"> adenomatös angiomatös <p>9. Glandula pinealis</p> <ul style="list-style-type: none"> Pinealom Pinealoblastom <p>10. Hypophyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Chromophobes Adenom <ul style="list-style-type: none"> diffus sinusoid papillär Oxyphiles Adenom Eosinophiles Adenom <ul style="list-style-type: none"> papillär Basophiles Adenom Kraniopharyngiom Adamantinom des Ductus craniopharyngeus Chromophobes Karzinom
--	---

Tab. 9: Einteilung der UICC

So haben sich bis zum Aufkommen der Molekularbiologie und Immunhistochemie unterschiedliche Klassifikationsschemata herausgebildet, die aber alle auf den zytogenetischen Befunden beruhten und dieselben mehr oder weniger unterschiedlich interpretierten. Auch zusätzliche Methoden wurden für einzelne Aspekte herangezogen.

Seit den ersten positiven Gewebszüchtungsversuchen von Russel und Bland (1933) konnten mittels der „in vitro-Kulturen“ von Tumoren erstens morphologische Untersuchungen der Zellen zur Charakterisierung der einzelnen Tumorarten (Lumsden, 1963, Liss, 1962) benutzt werden, von denen die Zellen abstammen und zweitens prinzipielle biologische Fragen untersucht werden, wenn die Kulturbedingungen und Bestimmung der Ähnlichkeitsrelation der Modelluntersuchungen vorher genau definiert würden (Mennel, 1988).

Während die Ergebnisse der Gewebszüchtung eine wichtige Voraussetzung für die dynamische Betrachtung der Glia darstellten, so diente die Vitalfärbung als Ausgangspunkt für die histochemische Untersuchungen zur Frage der Beteiligung der Glia am Stoffwechsel des Zentralnervensystems (Lehrer, 1962, Perria, 1965/1966). Die Histochemie bot die Möglichkeiten an, die Enzymaktivität innerhalb der Zellkompartimente zu lokalisieren (Zülch und Wechsler, 1968).

Durch die Elektronenmikroskopie wurde die ultrastrukturelle Analyse der Tumoren und somit auch die Definition einzelner Tumorgruppen möglich sowie die diagnostische Möglichkeiten erweitert. Beispielweise wurde Vesikel in Synapse oder synapsenähnlichen Bildungen als Nachweis der Nervenzellnatur einer Geschwulst angesehen (Robertson und Hetherington, 1964, Luse, 1964). Weitere Forscher, Fernandez-Moran (1948) und Ramondi et al. (1962) trugen auch

wesentlich zur diagnostischen Erweiterung bei (Zülch und Wechsler, 1968).

3.4.2. Vereinfachung der Klassifikation – Fortführung der Gradierungsbemühungen

Seit der Erstellung der größten Sammlung von Katamnesen durch Bailey und Cushing (1930) wurde die Möglichkeit geschaffen, das Problem des biologischen Verhaltens anzugehen. Die von Ihnen zusammengestellte Tabelle (Vgl. Tabelle 2, Seite 51) gibt eine Art erster Gradeinteilung nach mittlerer postoperativer Überlebenszeit wieder, ohne dies jedoch expressis verbis so zu benennen. Dabei zeigt das Schema der Gliogenese nach Bailey und Cushing (1926) bzw. der Vergleich der Stammbäume der Tumornomenklatur Unzulänglichkeiten. Einige der Schwierigkeiten entstanden aus der Ableitungsreihe. Folgende Punkte sind zu erwähnen:

1. Der primitivste Tumor, das Medulloepitheliom spielt zahlenmäßig keine Rolle. Es wurde bis jetzt, wenn es überhaupt existiert, nur in wenigen Exemplaren berichtet. So wurde nur zwei Fälle solcher Tumoren bei Bailey und Cushing (1930) beschrieben. Es handelt sich demnach erstens um ein „Kolibritumor“, der aufgrund seiner Rarität eine Aufstellung einer großen Tumorgruppe sicherlich nicht rechtfertigt. Zweitens kann die Diagnose erst nach Ausschluss einer metastatischen Absiedlung gestellt werden, da das Medulloepitheliom als ein primitiver, das Medullarrohr nachahmender Tumor darstellt und viel Ähnlichkeit mit einer Metastase aufweist (Mennel, 1988).

2. Auch die Kategorie Neuroepitheliom spielt für den diagnostischen Alltag keine Rolle. Gelegentlich wurden sie in marginalen Veröffentlichungen berichtet (Berger, 1924). Bei dem großen operierten Patientengut von Bailey und Cushing (1930) war kein einziger Fall aufgetreten.
3. Dagegen ist das Medulloblastom ein recht gut definierter Tumor, dessen Ausgangszelle der neurogliale Precursor darstellt (Schlegel et al. 2003) und dessen Wachstumseigenschaften und Genetik derzeit intensiv untersucht und zum Teil auch schon aufgeklärt werden konnten. Allerdings gibt es die entsprechende Reifungszelle – den Medulloblasten – als umschriebene Reifungsform der Zellen des Nervensystems nicht.
4. Ein besonderes Problem kreist um die Frage des Spongioblasten und des Spongioblastoms. Von Russel und Cairns wurde das „primitive Spongioblastom“ beschrieben, welches nahezu ausschließlich aus palisadenbildenden niederdifferenzierten Gliazellen besteht und eine maligne Dignität haben dürfte. Hingegen ist das polare Spongioblastom von Zülch, welches heute dem pilocytischen Astrozyten und Bildung der Rosenthalschen Fasern entspricht, gutartig (Zülch, 1986).
5. Das heute den gebräuchlichen Namen Glioblastom oder Glioblastoma multiforme ist teilweise auf den Spongioblasten zurückzuführen. Die Namen Glioblastom und Spongioblastom (in der Regel mit dem Zusatz multiforme) wurden zum Teil synonym gebraucht. Wenn man bedenkt, dass unter dem Begriff Spongioblastom noch zwei andere Entitäten (primitives

Spongioblastom = maligner Tumor; polares Spongioblastom = gutartiger Tumor) gemeint waren, so ist hier eine gewisse begriffliche Unschärfe in der Nomenklatur festzustellen.

Seit der Aufstellung verschiedener Stammbäume konnten zahlreiche operierte Tumoren in ihrer Histogenese geordnet werden. Einige erwiesen sich dabei als „Kolibritumoren“ (siehe Punkte 1.2). So entstand das Bestreben nach einem pragmatischen Vorgehen, welches nur Tumorentitäten berücksichtigt, die mit einer gewissen Häufigkeit vorkommen und die zudem eine „biologische Homogenität“ besitzen. Diese Kriterien erfüllen tatsächlich das Glioblastom und die reifen Gliome (Astrozyten, Oligodendrogliom und Ependymom). Diese Tumoren sind mit einer gewissen Häufigkeit unter biologischer Bevorzugung vom Lebensalter und Geschlecht zu beobachten. Hierzu sind Bailey und Cushing mit ihren Vorarbeiten als Wegbereiter anzusehen. Das empirische Vorgehen sah vor, die Tumorentitäten empirisch nach ihrer Häufigkeit und ihren biologischen Eigenschaften einzuteilen. Die Pionierarbeit von Bailey und Cushing (1930) bestand darin, dass sie schon früh Überlebens tafeln aufgestellt hatten, woraus die Prognose für die einzelnen Tumorentitäten abgeleitet werden konnte.

In Fortführung dieses Gedankenguts wurden in der Folgezeit Graduierungsschemata aufgestellt, in denen die „Vereinfachung“ und das „biologische Verhalten“ im Vordergrund standen. So hatte die Arbeitsgruppe um Kernohan (Mayo clinic) (1949) eine Vier-Grad-Einteilung vorgestellt. Hierbei legten sie das Konzept der Graduierungsüberlegungen von Broders (1920) zugrunde, welches auf epitheliale Tumoren Anwendung gefunden hatte. Diese Einteilung umfasste eigentlich nur noch fünf Diagnosen. Jede Diagnose mit

Ausnahme des Medulloblastoms wurde in vier Grade eingeteilt. Die Diagnosen „polares Spongioblastom“ und „Neuroepitheliom“ fielen weg. Wie Roussy, Lhermitte, Cornil und Cox vermutete Kernohan, dass die Entstehung der Tumorarten durch die Anaplasie der Zellentwicklung und nicht durch Entwicklung aus bestimmten Geweben und ihren Reifungsstufen zustande kommt. Er nahm an, dass sich fließende Übergänge vom fibrillären und protoplasmatischen Astrozytom über das Astroblastom bis hin zum Glioblastom ziehen würde, und dass es gleiche Entwicklungslinien auch bei den Ependymomen und Oligodendrogliomen gäbe (Zülch, 1956). Das durch die Neueinteilung von Kernohan und Mitarbeitern (1949) gewonnene Schema hat folgende Gestalt:

Neue Namen	Alte Namen mit neuen Namen in Klammern
Astrocytom Grad I-IV	Astrozytom (Astrozytom Grad I) Astroblastom (Astrozytom Grad II) Polares Spongioblastom (verlassen) Glioblastoma multiforme (Astrozytom Grad III und IV)
Ependymom Grad I-IV	Ependymom (Ependymom Grad I) Ependymblastom (Ependymom Grad II-III) Neuroepitheliom (verlassen) Medulloepitheliom (Ependymom Grad IV)
Oligodendrogliom Grad I-IV	Oligodendrogliom (Oligodendrogliom Grad I) Oligodendroblastom (Oligodendrogliom Grad II-IV)
Neuroastrozytom	Neurozytom Ganglioneurom (Neuroastrozytom Grad I) Gangliocyтом (Neuroastrozytom Grad I) Gangliogliom (Neuroastrozytom Grad I) Neuroblastom Spongioneuroblastom (Neuroastrozytom Grad II-IV) Glioneuroblastom
Medulloblastom	Medulloblastom

Tab. 10: Graduierungsschema nach Kernohan et al. (1949) mit alter und neuer Einteilung

Diese Gradeinteilung war bei den Astrozytomen leicht durchzuführen, wie es auch von anderen Autoren für sinnvoll erachtet wurde (Mennel, 1993). Bei den Ependymomen erschien die Gradeinteilung weniger sinnvoll. Bei den restlichen Tumoren (Medulloblastome, Oligodendrogliome, Gangliocytoime) stieß die Vier-Grad-Einteilung auf Schwierigkeiten. Ringertz (1950) konnte sich auf die große Tumorsammlung von Olivecrona aus Stockholm berufen. Er schlug eine Drei-Grad-Einteilung vor. Dabei hatte er die Arbeit von Kernohan (1949) aufgegriffen und erweitert. Er erkannte den fließenden Übergang gutartiger gliöser Tumoren zum Glioblastom. In seiner Darstellung wurden Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome in Parallelität gesetzt und anaplastische Formen dieser Geschwülste angenommen. Das (sekundäre) Glioblastom wurde als möglicher Endpunkt der Entwicklung der schon genannten drei Tumorformen angesehen. Das bekannte Schema von Ringertz ist im Folgenden wiedergegeben.

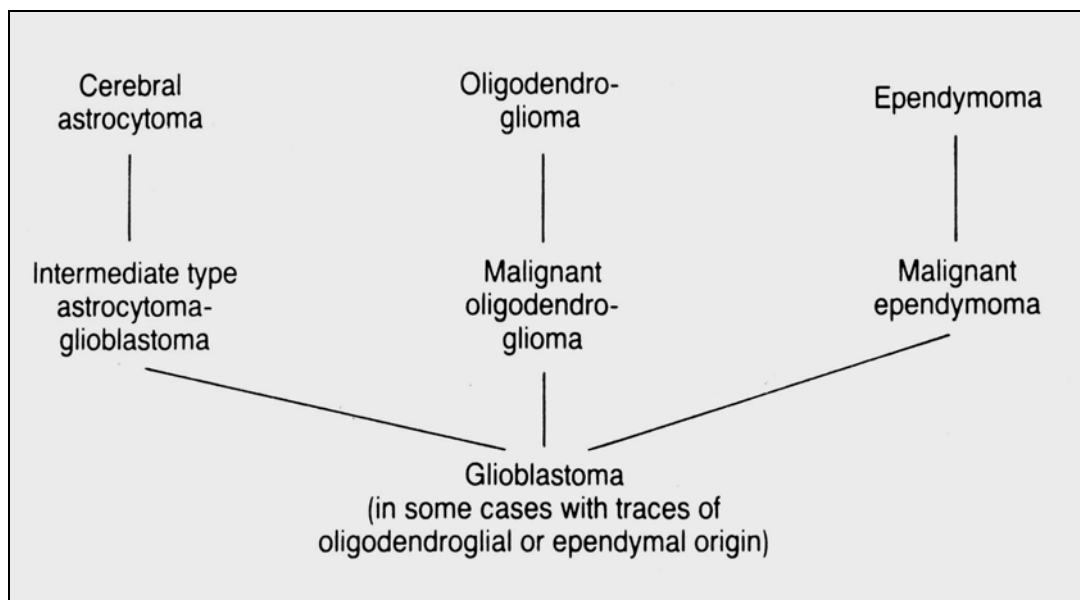


Abb. 26: Drei Grad-Schema nach Nils Ringertz (1950)

Ein anderes Vorgehen, das sich an den Vorarbeiten von Bailey und Cushing orientierte, wurde von Zülch (Abb. 27) gewählt. Er konzipierte eine Gradeinteilung, die sich nach den mittleren postoperativen Überlebenszeiten richtet. Somit wurde eine horizontale Graduierung aller intrakraniellen Tumoren möglich. Zülch hatte seine Vier-Grad-Einteilung in zwei Schemata dargestellt (Zülch und Wechsler, 1968).



Abb. 27: Klaus Joachim Zülch

Die letzte Grad-Einteilung durch Zülch und Wechsler (1968) weist eine Besonderheit auf, da sie Gesichtspunkte zytogenetischer und pragmatischer Natur gleichzeitig berücksichtigte. In der Gruppe Gliome II finden sich solche mit isomorphem Gewebs- und Zellbild, das Zellbild bei Gliomen III ist zellulär polymorph, während das Glioblastom zellulär und geweblich polymorph und dem Grad IV entspricht. Das frühere polare Spongioblastom, welches heute als pilocytisches Astrozytom genannt wurde, steht außerhalb der Entdifferenzierungsreihe und hat

nach empirisch gewonnenen Kenntnissen einen gutartigen Verlauf. Es wird mit dem Grad I belegt.

Zunehmend fand das Zülch'sche Konzept Eingang in die Klassifikation der WHO (Zülch, 1979), die nomenklatorisch einen Kompromiss zwischen verschiedenen Schulen und Systemen darstellt. Doch im Wesentlichen scheint die Graduierung eine immer größere Rolle gespielt zu haben. Somit ist es möglich, für alle wichtigen Tumoren von klinischer Relevanz eine Tafel der biologischen Wertigkeiten und Varianten aufzustellen. Bei diesem Vorgehen tritt nun der prognostische Gesichtspunkt in den Vordergrund. Eine der Tafeln (Tab. 11), die aus den vorgenannten Überlegungen konzipiert wurde, ist im Folgenden dargestellt:

Malignitäts- stufe	Prognose	Tumoren	
		extrazerebral	intrazerebral
Grad I benigne	Heilung oder Überlebenszeit von 5 und mehr Jahren	Meningeome Neurinome Hypophysenadenome Kraniopharyngeome	Spongioblastome Ventrikependymome Plexuspapillome temporobasale Gangliozytome Angioblastome
Grad II semi- benigne	Überlebenszeit: 3–5 Jahre		isomorphe Astrozytome isomorphe Oligo- dendrogliome Großhirnependymome übrige Gangliozytome
Grad III semi- maligne	Überlebenszeit: 1–3 Jahre	Entartete Meningeome Entartete Neurinome	polymorphe Astrozytome Oligodendrogliome Ependymome Plexuspapillome Gangliozytome
Grad IV maligne	Überlebenszeit: 6–12 Monate	Epidurale Retikulum- zellsarkome Fibrosarkome der Dura Arachnoidalsarkome des Kleinhirns	Medulloblastome (Retinoblastome) Glioblastome primäre Hirnsarkome

Tab. 11: Gradeinteilung und Prognose nach Zülch (1962)

Es zeigt sich, dass der Verzicht auf die Zuteilung eines starren Vier-Grade-Korsetts für alle Entitäten einen deutlichen Fortschritt bedeutet. Damit wird wiederum eine Einteilung in allzu starre Rubriken vermieden, die schon ein wesentlicher Kritikpunkt bei der zytogenetischen Klassifikation dargestellt hatte. Somit entfallen auf jede Tumorentität ein, zwei, im Ausnahmefall auch drei Grade. Die hierdurch entstehenden Rubriken sind im folgenden Schema (Tab. 12) wiedergegeben.

Tumoren	Grad I benigne	Grad II semibenigne	Grad III semimaligne	Grad IV maligne
Medulloblastome				+
Spongioblastome isomorph polymorph (sehr selten)	+ -----	-----	+ -----	-----
Astrozytome isomorph polymorph	-----	+ -----	+ -----	-----
Oligodendrogliome isomorph polymorph	-----	+ -----	+ -----	-----
Glioblastome				+
Ependymome isomorph polymorph (selten)	+ -----	+ -----	+ -----	-----
Plexuspapillome isomorph polymorph (sehr selten)	+ -----	-----	+ -----	-----
Gangliozytome isomorph polymorph	+ -----	+ -----	+ -----	-----

Tab. 12: Isomorphe und polymorphe Gliome, Paragliome und Gangliozytome mit den entsprechenden Gradeinteilungen nach Zülch (1962)

An dieser Stelle ist ein Paradigmawechsel zu konstatieren, nämlich von einem zytogenetischen zu einem pragmatischen Vorgehen. Zytogenetische oder andere theoretische Betrachtungen bleiben jetzt weitgehend unberücksichtigt. Trotzdem handelt es sich um biologische Daten, bei denen immer wieder Grenzbefunde und Überschneidungen auftreten sowie Häufigkeitsunterschiede, die auch durch Zusammenfassungen von ähnlichen und verwandten Tumoren nicht ganz aus der Welt zu schaffen sind. Des Weiteren lassen sich die histologisch-cytologischen Kriterien, die bei einer zunehmenden Anaplasie oder Entdifferenzierung auch eine stärkere Malignisierung bedeuten, streng genommen nur auf die supratentoriellen Gliome des Erwachsenenalters anwenden. Somit wurde zunächst eine Tabelle der häufigeren und selteneren Entitäten aufgestellt und den Gliomen – in erster Fassung unter Einbeziehung der pilozytischen Astrozytome – eine Sonderstellung eingeräumt. Die daraus entstandene Tabelle (13) ist im Folgenden abgebildet. Sie ist der Ausgangspunkt für die weitere Fragestellung, nämlich die Vereinbarkeit dieser Progressionsstufen mit den Befunden, die mit derzeitigen Methoden gewonnen wurden.

Tumour	Grade I benign	Grade II	Grade III	Grade IV malignant
Angioblastoma	++			
Craniopharyngioma	++			
Pituitary adenoma	++	+		
Meningioma	++		+	
Neurilemmoma	++		+	
Choroid plexus papilloma	++		+	
Gangliocytoma	++	+	+	
Pineocytoma	++	+		
Ependymoma	+	+	+	
Pilocytic astrocytoma	++		+	
Astrocytoma		++	+	
Oligodendroglioma		++	+	
Glioblastoma				++
Medulloblastoma				++
Germinoma				++
Sarcoma				++

Tab. 13: Vereinfachte Malignitätsskala der Hirngeschwülste mit der Nomenklatur der WHO und dem vertretenen Grading: Aus Mennel, 1988
Bemerkungen: ++ Regelfall, + kommt gelegentlich vor

3.5. Der Einfluss neuer Methoden, besonders der Immunhistochemie und Molekularbiologie auf die weitere Entwicklung der Hirntumorklassifikation

Bis zum Aufkommen der Molekularbiologie und Immunhistochemie haben sich unterschiedliche Klassifikationsschemata herausgebildet, die aber alle auf den zytogenetischen Befunden beruhten und dieselben mehr oder weniger unterschiedlich interpretierten. Auch zusätzliche morphologische Methoden wurden für einzelne Aspekte herangezogen, besonders die Gewebezüchtung und die Elektronenmikroskopie. Der Beitrag der in vitro Untersuchungen und der Elektronenmikroskopie wurden oben kurz dargestellt.

Der Einzug immunhistochemischer und molekularbiologischer Techniken seit 1970 in die Tumordiagnostik veränderte die bisherige pathologisch-klinische Arbeitsweise, indem eine relative schnelle und sichere Diagnose möglich geworden ist. Durch die Immunhistochemie, die bereits zum festen Bestandteil der Tumordiagnostik gehört, wurde ein wesentlicher Fortschritt in der Neuroonkologie erzielt. Sie ermöglicht den Nachweis zelltypenspezifischer Antigene auf den Tumorzellen, die an fixierten Schnittpräparaten des Tumors immunhistochemisch dargestellt werden können. Hier ist vor allem die Peroxydase-Antiperoxydase- (PAP) Technik zu erwähnen. Für die histopathologische Zuordnung von Hirntumoren eignen sich besonders die neuronalen Marker, die die neurogenen Zellbestandteile darstellen. Zu den neuronalen Markern gehören zum Beispiel neuronenspezifische Enolase, Synaptophysin und Neurofilamentproteine. Neuronale und neuroendokrine Zellen werden durch das Enzym neuronenspezifische Enolase (NSE) nachgewiesen. Die

neuronenspezifische Enolase (NSE) eignet sich, wie schon erwähnt, auch vor allem für die Differentialdiagnose und zytogenetische Betrachtungsweise nieder-differenzierter neurogener Tumoren, wie zum Beispiel in Medullo-blastom (Mennel, 1988). Ebenso dienen die Neurofilamentproteine (NF) zur Diagnostik neuronaler Tumoren.

Daneben sind Intermediärfilamentproteine als Gewebemarker zu nennen. Das S-100-Protein (Moore, 1965) wird als nervaler Marker angesehen, welches aber nicht spezifisch für das Nervensystem ist, sondern auch in vielen anderen Zellen nachgewiesen worden ist. Er wird vielmehr in Zellen neuroektodermalen Ursprungs exprimiert. Das S-100-Protein ließ sich vor allem bei den pilozytischen Astrozytomen, Oligodendrogliomen, aber auch in malignen Melanomen (Kahn et al. 1983), Histiozytose X (Watanabe et al. 1983) nachweisen. Ein weiterer wichtiger Marker ist das Saure Gliafaserprotein (GFAP). Es wird erstmals von Eng et al. (1971) aus Multiple-Sklerose-Plaques isoliert. Im gesunden zentralen Nervensystem ist GFAP spezifisch für Astroglia, während in Oligodendroglia keine Gliafilamente nachweisbar sind (Bignami und Dahl, 1977; Schachner et al. 1978; DeArmond et al. 1980). GFAP lässt sich sehr zuverlässig in allen Varianten astrozytärer Tumoren exprimiert (Schwechheimer, 1990). Die positive Reaktion findet sich sowohl in perinukleärem Zytoplasma wie in den Zellfortsätzen. GFAP wird in protoplasmatischen, fibrillären, gemistozytischen Astrozytomen und Glioblastomen meistens mit dem mesenchymalen Intermediärfilament Vimentin koexprimiert (Schnitzer et al. 1981; Yen und Fields, 1981; Osborn et al. 1982, Schwechheimer, 1987).

Durch den Nachweis von spezifischen Intermediärfilamenten als Zytoskelettbestandteile ist eine grobe zytogenetische Unterscheidung

der großen Tumorgruppen möglich. So enthalten gliöse Tumoren GFAP, neuronale Tumoren Neurofilamentproteine, mesodermale Geschwülste Vimentin, epitheliale Tumoren Zytokeratine und myogene Tumoren Desmin. Allerdings fehlen derzeit für bestimmte Tumorentitäten, zum Beispiel die Oligodendrogliome, noch diagnostisch verwertbare spezifische Antikörper (Schlegel et al. 2003, Schwechheimer, 1986), die für die Routinediagnostik geeignet sind, wenn auch das basische Myelinprotein (MBP) und das Myelin assoziierte Glykoprotein (MAG) als potentielle Oligodendrogliamarker gelten (Mennel, 1988).

Die rasante Entwicklung der immunhistochemischen Techniken ermöglicht neue, einfachere und schnelle Entscheidungsmöglichkeit in der Differentialdiagnose ganz verschiedener Tumoren. Vor allem für die Einordnung der Tumoren mit unklarer Histogenese (Granularzelltumor versus chordoides Gliom) oder differentialdiagnostisch schwierige Gruppe niederdifferenzierter Tumoren (zum Beispiel Rundzell- und Spindelzelltumor) erweist die Immunhistochemie als große Hilfe. Im Hinblick auf das zytogenetische Konzept ist zu konstatieren, dass die Hoffnung derzeit noch unerfüllt bleibt, dass man durch den Nachweis zelltypspezifischer Antigene auf den Differenzierungsgrad und damit auf die biologische Wertigkeit von Tumorzellen rückschließen kann, obwohl im statistischen Mittel eine gute Korrelation zwischen der Fraktion proliferierender Tumorzellen und dem histopathologisch ermittelten WHO-Grad besteht (Schlegel et al. 2003). Die Proliferationsaktivität erfolgt mittels so genannter Proliferationsmarker (MiB-1, Ki-67). Für die Entwicklung der Hirntumorklassifikation zeichnet sich hier eine Tendenz ab, dass zunehmend zytogenetische Aspekte mit in die Einteilungsversuche aufgenommen werden. Die Hirntumorklassifikation erfährt dadurch eine

Rückbesinnung, zurück auf die Histogenese und Zytogenetik der Hirngeschwülste. Dies hatte zur Folge, dass immer mehr immunhistochemische Kenntnisse in der zweiten Auflage (Abb. 28) der WHO-Klassifikation (Kleihues et al. 1993) mitberücksichtigt werden.

In der zweiten Auflage wurde das Glioblastom wurde im Gegensatz zur ersten WHO-Klassifikation (Zülch, 1979) in die Gruppe der astrozytären Tumoren eingeordnet. Das polare Spongioblastom erscheint in der Rubrik „Neuroepithelial tumours of uncertain origin“. Bei den isomorphen, anaplastischen und pilocytischen Astrozytomen wurden in der Terminologie und Eingruppierung keine Veränderungen vorgenommen. An dieser Stelle ist wieder ein Paradigmawechsel in der Hirntumorklassifikation zu verzeichnen, nämlich von einem pragmatischen Vorgehen zurück in ein histogenetisch-biologisches.



Abb. 28: Expertenversammlung der WHO in der 2. Auflage in Zürich (1990)

Der zweite Einschnitt war die Anwendung des inzwischen enorm angestiegenen molekularbiologischen Wissens auf die Pathologie.

Grundlegende Arbeiten zum Verständnis der Pathogenese und Biologie der Hirntumoren sind inzwischen möglich geworden. Die Bildung der Tumoren ist ein komplexer Prozess, der mit einer Vielzahl von Läsionen in solchen Genen einhergeht, die normalerweise die Zellproliferation und –differenzierung regulieren. Es werden hierbei zwei Hauptkategorien von tumorrelevanten Genen unterschieden, Onkogene und Tumor-Suppressorgene (Wiestler und von Deimling, 1995). Onkogene, deren Proteinprodukte das Zellwachstum beschleunigen, werden typischerweise durch zunehmende Genmengen (Amplifikation) oder durch aktivierende Mutationen abgeändert. Tumor-Suppressorgene, deren Zellprodukte des Zellwachstums bremsen, werden durch physikalische Eliminierung oder inaktivierende Mutationen verändert (Lipka, 2000). In Hirngeschwülsten wurden pathologische Veränderungen sowohl in Onkogenen als auch in Tumor-Suppressorgen gefunden (Wiestler et al. 1994). Allerdings spielen nach derzeitiger Kenntnis nur wenige Onkogene bei der Entstehung von Tumoren des zentralen Nervensystems eine Rolle. Hingegen gibt es bei den Tumor-Suppressorgen vielfache Hinweise auf eine Beteiligung an der Entstehung von Gehirntumoren (Wiestler und von Deimling, 1995). Ein wesentliches biologisches Merkmal astrozytärer Gliome ist das Risiko einer malignen Entartung primär gutartiger Tumoren. Sie stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar und ist bei vielen Patienten für den tödlichen Verlauf der Erkrankung verantwortlich. Molekulargenetisch ließ sich inzwischen die zunehmende Entdifferenzierung der Gliome zum Glioblastom, vor allem für astrozytäre Tumoren nachweisen. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere die Malignitätsstufen supratentorieller Gliome des Erwachsenenalters mindestens teilweise aufeinander folgen. In der Hälfte der diffusen Astrozytome lassen sich Mutationen des TP53-Tumorsuppressorgens auf dem kurzen Arm von

Chromosom 17 (17p13) nachweisen (Cavenee et al. 2000). Tumoren mit 17p-Verlusten und TP53-Mutation zeigen häufig eine verstärkte Expression des Plättchenwachstums-faktorrezeptors α (PDGFR- α) (Schlegel et al. 2003). Mutationen des TP53-Gens scheinen eine Rolle in der Bildung von Low-grade Astrozytomen zu spielen und für die Progression zum (sekundären) Glioblastom verantwortlich zu sein. Für ein erhöhtes Risiko der malignen Progression wurden molekulargenetische Veränderungen vermutet, nämlich auf Chromosom 6 und 19q (von Deimling et al. 1994). Mehr als zwei Drittel der Glioblastome zeigen Allelverluste auf dem Chromosom 10 und LoH (Loss of heterocycosity). Im Gegensatz dazu sind in den primären Glioblastomen TP53-Mutationen selten gefunden worden. Die Bezeichnung primäres und sekundäres Glioblastom geht auf Scherer (1940) zurück (das sekundäre Glioblastom entwickelt sich über einen längeren Zeitraum in Astrozytomen, während das primäre in kürzerer Zeit ohne einen Tumorvorläufer entsteht). Histologisch lassen sich primäre und sekundäre Glioblastome nicht sicher voneinander unterscheiden. Genetisch und klinisch lassen sich jedoch deutlich differenzieren. Molekularbiologische Untersuchungen konnten zeigen, dass sekundäre Glioblastome in einer höheren Frequenz (70-80%) Mutationen des TP53-Gens aufweisen als primäre Glioblastome (25-30%) (Schlegel et al. 2003). In primären Glioblastomen ist eine Amplifikation bzw. Überexpression des EGFR-Gens (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) viel häufiger ist, nämlich eine Amplifikation in 30-40% und eine Überexpression in 50% (Kleihues et al. 2000). Neben der TP53-Mutation gehört eine Amplifikation (Verstärkung) oder Überexpression des Onkogens MDM2, welches in der chromosomalen Region 12q14.3-q15. liegt. Eine Amplifikation oder Überexpression des Gens hat zur Folge, dass die TP53 regulierte Kontrolle des Zellwachstums gestört wird. Dieses Gen kodiert zwei Genprodukte,

p16 und p14^{ARF}. Eine Amplifikation von MDM2 wurde in 10% und eine Überexpression in 50% der primären Glioblastome gefunden. Auch die primären Glioblastome weisen häufiger Mutationen (30-40%) des Tumor-Suppressorgens PTEN (auf dem Chromosom 10q23 lokalisiert) auf als die sekundären (mit weniger als 10%). Ein weiterer molekulargenetischer Befund für das primäre Glioblastom besteht darin, dass eine p16-Deletion in 30-40% auftritt (Kleihues und Ohgaki, 1999). Die unterschiedlichen genetischen Veränderungen bei primären und sekundären Glioblastomen sind im folgenden Schema zusammengefasst:

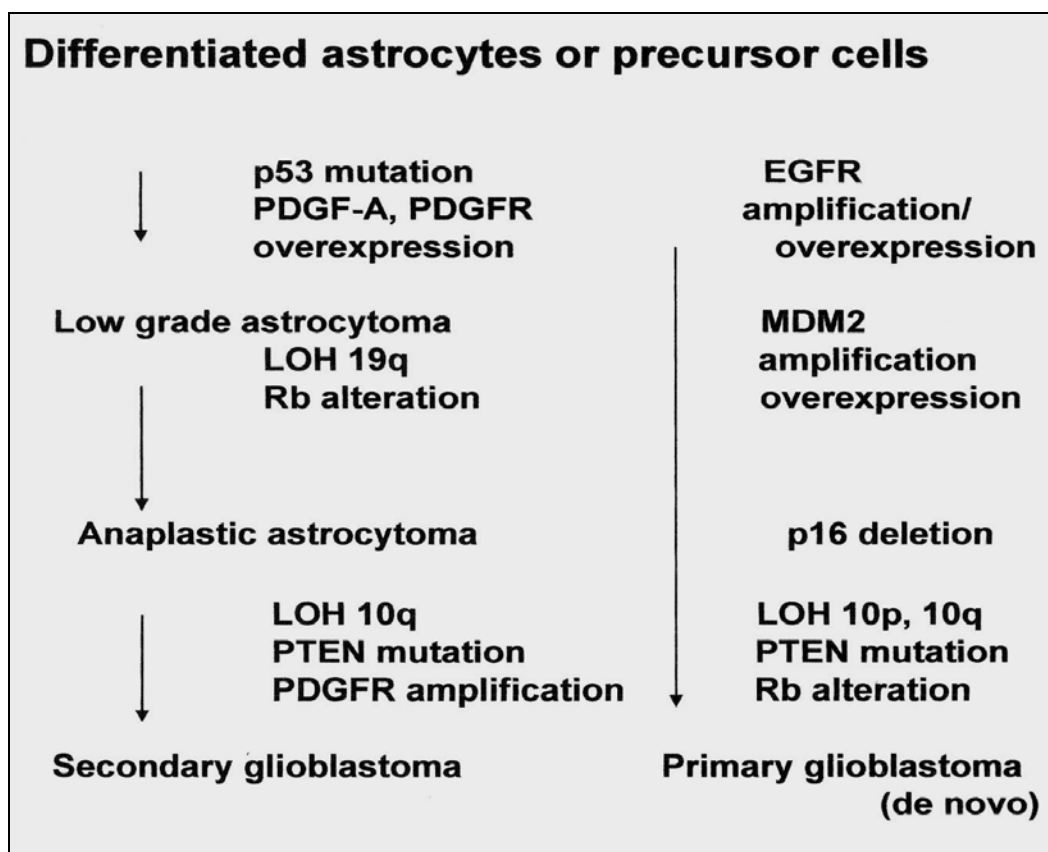


Abb. 29: Wichtigste genetische Veränderungen in primären und sekundären Glioblastomen in graphischer Darstellung aus Kleihues und Cavenee, 2000

Bei pilocytischen Astrozytomen sind typische genetische und chromosomale Veränderungen (TP53-Mutationen) in diffusen Astrozytomen des Erwachsenenalters nicht oder nur sehr selten nachweisbar (Schlegel et al. 2003). Schließlich unterscheiden sich Oligodendrogliome im Muster ihrer genetischen und chromosomalen Veränderungen von den astrozytären Gliomen. Bis zu 80% der Oligodendrogliome finden sich kombinierte Allelverluste auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 und auf dem langen Arm von Chromosom 19 (Reifenberger und Louis, 2003). TP53-Mutationen sind dagegen in Oligodendrogliomen sehr selten (Schlegel et al. 2003).

Die dargestellten molekulargenetischen Befunde in astrozytären Gliomen sind somit als ein Beleg für eine kontinuierliche Entdifferenzierungsreihe anzusehen. Diese wurde bereits von Zülch in seinem Einteilungsversuch der Hirntumoren eingearbeitet und berücksichtigt. Außerdem scheint damit ein Modell gewonnen zu sein, welches erlaubte, verschiedene Grade der Tumoren durch molekularebiologische Untersuchungen zu bestimmen. Wenn auch die Ziele nicht gänzlich erreicht werden können, bleibt weiterhin die Hoffnung bestehen, mit der Zeit zuverlässige molekulargenetische/-biologische Kriterien zu bekommen, die uns erlauben, einerseits individuelles Risiko einer malignen Erkrankung zu bestimmen, andererseits Prognose und Therapierbarkeit bestimmter Tumoren sicher vorauszusagen und ferner neue Behandlungsmodalität für maligne Tumoren des zentralen Nervensystems im Sinne einer Gentherapie (Targettherapie) einzuführen. Diese sind zur Zeit zwar noch nicht erreichte Ziele; ihre Entwicklung ist aber in vollstem Gange.

Durch die Entwicklung der Molekularbiologie wurde wieder eine histogenetische Betrachtungsweise eingeführt, zusätzlich kombiniert

mit pragmatisch-biologischen Aspekten. Für die Hirntumorklassifikation zeichnet sich eine Entwicklung ab, dass die Hirngeschwülste zunehmend molekularbiologisch charakterisiert werden. Eine Arbeit, die bereits in der letzten WHO-Klassifikation (Cavenee et al. 2000) ihren Ausdruck findet. Schließlich versucht die molekulare Neuropathologie in zunehmendem Maße, einerseits präzisere und biologisch relevante prognostische Parameter zu entwickeln und andererseits molekulargenetische Parameter als diagnostische Instrumente einzusetzen, um neue kausale, individuell adaptierte und möglicherweise auch ökonomisch tragbare Therapieansätze für Betroffene zu entwickeln. Somit ist hier ein Paradigmawechsel festzustellen, von einem histogenetisch-biologischen Vorgehen in ein Vorgehen mit einer Kombination aus molekularbiologischen, histogenetischen und pragmatischen Aspekten.

3.5. Diskussion

Obwohl die Hirntumoren zahlenmäßig nur eine geringe Größe des allgemeinen „Krebsproblems“ darstellen, sind im letzten Jahrhundert immense Fortschritte sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie von Hirngeschwülsten gemacht worden. Dabei sind die Bemühungen um eine einheitliche Terminologie in der gesamten Geschwulstpathologie als wichtige Voraussetzungen und Grundlage jeglichen diagnostischen und therapeutischen Vorgehens anzusehen. Daher wurden Anstrengungen und zahlreiche Versuche unternommen, etablierte Klassifikationsschemata und Graduierungssysteme aufzustellen, um die Vielzahl der Gehirngeschwülste nomenklatorisch einheitlich zu benennen, in bestimmte biologische und prognostische Gruppen einzuordnen und eine allgemein gültige Definition jeweils nach dem aktuellen Wissenstand zu erstellen. Hieraus folgt die Konsequenz, dass die Terminologie und Definition der Hirntumorklassifikation keinesfalls absolut und unumstößlich ist, sondern ständiger Korrektur, Veränderung und Verbesserung unterliegt. Solche Korrekturen können sich aus neuen Kenntnissen, Diagnosemöglichkeiten und dem therapeutischen Vorgehen ergeben, wobei in jüngster Zeit vor allem im Bereich der Molekulargenetik beträchtliche Fortschritte in Zusammenhang mit Hirntumoren gemacht wurden. Die neueste WHO-Klassifikation (2000) trägt dieser Entwicklung Rechnung und beschreibt ausführlich molekularbiologische Merkmale von Hirntumoren.

Diese Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation mit dem eingebauten Graduierungsschema ist heute weitgehend und weltweit anerkannt. Wie aus der Textgestaltung hervorgeht - die wesentlichsten

diagnostischen histopathologischen Eigenschaften sind im Text deutlich hervorgehoben - stellt auch dieses Klassifikationsschema für die tägliche neuropathologische Arbeit die Morphologie noch als unverzichtbar dar. Allerdings ist die gesamte Anlage des Buches so konzipiert, dass den genetischen Veränderungen der Tumoren breiter Raum eingeräumt wird. Somit ist festzustellen, dass auch hier eine Mischung ganz unterschiedlicher, konventioneller Gesichtspunkte unter den neuesten Erkenntnissen der Molekularbiologie vorherrscht. Die Mischung und Interaktion der verschiedenen Ansätze kann nur aus dem Verständnis der Entwicklung der Konzepte erfolgen. Zwei Entwicklungslinien wurden in dieser Arbeit ausführlich dargestellt. Auch sie sind jedoch lediglich als Hauptschienen von mehreren interpretatorischen Ansätzen zu sehen.

Es wurde in dieser Arbeit versucht, verschiedene Zugänge zu einer Begründung der Einteilung der Hirntumoren zu skizzieren. Dabei wurde auf die zytogenetische Betrachtungsweise und einen pragmatischen Zugang abgehoben. In der Tat sind jedoch diese beiden Zugangsweisen nur einige unter vielen, die sich wechselseitig ergänzen und auch überschneiden. Die Zugangsweisen können zudem unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden:

Eine Zugangsweise ist deskriptiv pragmatisch. Sie geht von zu beschreibenden, möglicherweise auch noch zu messenden Befunden aus und vergleicht dabei Ähnlichkeiten und/oder Häufigkeiten.

Eine zweite Zugangsweise schließt erklärende Elemente ein. Hier werden Gesichtspunkte der Kausalität mit einbezogen, um solche Einteilungen zu vergleichen und zu interpretieren.

Ein weiterer Gesichtspunkt betrifft die im Laufe der historischen Entwicklung bekannt gewordenen Ansätze: Lässt man frühere Deutungsversuche bis zum Aufkommen einer mehr naturwissenschaftlich orientierten Medizin außer Acht, so kann man vielleicht unterscheiden:

1. Die zytogenetische Betrachtungsweise: Sie vergleicht die Zellformen bestimmter Tumoren mit den reifen Zellen und deren bekannten Vorstufen und klassifiziert nach Ähnlichkeiten.
2. Eine histogenetische Betrachtungsweise, bei der sowohl das Zellbild als auch dessen Anordnung im Gewebsverband in Betracht gezogen wird. Diese Betrachtungsweise liegt unausgesprochen vielen Nomenklaturansätzen der allgemeinen Onkologie zugrunde. Lipom als Tumor des Fettgewebes, Adenom als drüsenbildender, gutartiger Tumor und viele derartige Bildungen gehen neben der zytogenetischen auch auf eine histogenetische Betrachtungsweise zurück.
3. Embryologische Ansätze: Diese Ansätze gehen von der Tatsache aus, dass viele Tumoren im Laufe ihrer anaplastischen Entwicklung primitiven „Stammzellen“ ähnlich werden. Es handelt sich also hier um einen Rückgriff auf die noch ganz wenig differenzierten, jedoch immerhin schon in eine Gewebs- oder Organrichtung festgelegten primitiven Zellen.

Bei dieser embryologischen Betrachtungsweise kommt ein starkes kausal-ätiologisches Element hinzu. Es wird vorausgesetzt, dass solche wenig differenzierte Stammzellen im Körper in verschiedenen Organen existieren. Da sie jedoch in geringem Maße schon auf eine

Entwicklungslinie festgelegt sind, wird dadurch die dann später in unterschiedlicher Weise anzutreffende Ähnlichkeiten mit dem normalen reifen Gewebe erklärt. Wie man weiß, hat die Frage, ob im Nervensystem noch Stammzellen vorhanden ist, erst in den letzten Jahren eine Aufklärung erhalten; lange Zeit galten die im Nervensystem vorkommenden funktional aktiven Zellen als weitgehend postmitotisch und kaum mehr regenerationsfähig. Immerhin hat diese embryologische Theorie in der Gestalt der Lehre von den versprengten Keimen lange Jahre auch die Diskussion in der allgemeinen Pathologie und in der Frage der Möglichkeit des Krebswachstums beherrscht (Cohnheim, 1877/1880, Ribbert, 1904).

4. Klinisch pragmatische Betrachtungsweisen beschreiben vor allem die Ähnlichkeiten bestimmter Geschwülste bezüglich ihrer epidemiologischen und klinischen Eigenschaften: Hier sind es Alters- und Geschlechtsprädispositionen, Verläufe und Häufigkeiten, die zur Bildung von Rubriken führen. Dieses Vorgehen setzt ausreichende Kenntnisse über epidemiologische und klinische Beobachtungen voraus.
5. Einteilungsversuche nach einzelnen Schlüsselbefunden. Zu solchen Schlüsselbefunden sind Befunde zu rechnen, die bei einem Tumor vorhanden sind oder nicht vorhanden sein dürfen, um eine Entität zu bestimmen, bei der dann die weiteren Befunde und klinischen Verläufe natürlich nicht zu stark divergieren dürfen. Solche Schlüsselbefunde sind in den letzten Jahren auf immunhistochemischer Ebene beschrieben worden, etwa als Organschlüsselbefund: das Vorkommen von Prostatahormonen in Prostatakarzinomen, weiterhin etwa der Nachweis von CD117 in bestimmten Tumoren des Magens, die zuvor kaum zu klassifizieren waren; im

Nervensystem lässt sich inzwischen eine gliale oder neuronale Differenzierung weitgehend sichern, so dass hier einzelne Tumorentitäten mit auch sehr geringer Häufigkeit klassifiziert werden konnten, etwa das zentrale Neurozytom oder das choroide Gliom.

6. Zu diesen Schlüsselbefunden können auch molekularbiologisch-genetische Befunde gerechnet werden, bei denen ein einzelner genetischer Befund eine Entität vollständig charakterisiert.
7. Allerdings dürfte sich in Zukunft ein Muster von genetischen und translationalen Veränderungen ergeben, deren Registrierung und quantitative Fassung zu überschaubaren und definierbaren Rubriken führen sollte. Inwieweit dies die deskriptive Pathologie verändern wird, ist derzeit noch nicht abzusehen.

Betrachtet man die skizzierten Vorgehensweisen an die Klassifikationsversuche, so wird klar, dass im Gefolge des Zwanges, Behandlungen zu suchen und an Verläufen sowie Befunden auszurichten, pragmatisch empirisch vorzugehen ist. Aus diesem Grunde gibt es auch vielfache Überschneidungen und interagierende Gesichtspunkte aller genannten Aspekte. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb zwei Gesichtspunkte herausgehoben, nämlich das zytogenetische Vorgehen, wobei eine mehr oder weniger deskriptiv an den Befunden der sich entwickelnden Zytologie des Nervensystems orientierte Einteilung und das pragmatische Vorgehen, wobei eine Zusammenfassung größerer Tumorgruppen und deren tentative klinische Beschreibung, teils mit, teils ohne das Vorliegen größerer Sammlungen gemeint ist.

Diese prinzipiellen Überlegungen haben zur Aufstellung unterschiedlicher Klassifikationsschemata geführt, deren wichtigste im Ergebnisteil der Arbeit dargestellt worden sind. Für die praktische Tätigkeit des Neuropathologen, die Verständigung mit dem Neurochirurgen und für den Patienten war jedoch die Aufstellung dieser unterschiedlichen Klassifikationsschemata nicht immer von Vorteil.

Gegen die heutige systematische Aufarbeitung der Hirntumoren stand ein gewisses „Klassifikationschaos“, das vor allem in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts herrschte. Nachdem die Kriterien der pathologischen Anatomie, vor allem die Neurohistologie aus der theoretischen Seite und die zunehmende Größe der Sammlungen von operativen Präparaten aus der klinischen Seite als Voraussetzungen geschaffen worden waren, ergab sich die Frage nach dem Ordnungsprinzip der Hirntumoren, deren theoretische Hintergründe oben skizziert sind. Im Hinblick auf die Entwicklung der naturwissenschaftlichen Medizin stellen die Ordnungsprinzipien Paradigmen dar. Diese bestimmten den Gang der fortwährenden Forschungsrichtung. Neben den kulturellen und soziologischen Einflüssen wurden zunehmend Bedürfnisse der Klinik und Heilserwartungen der betroffenen Patienten an die Neuropathologie herangetragen, so dass alte Ordnungsprinzipien teils revidiert, teils komplett geändert wurden. Dies brachte eine neue Betrachtungsweise mit sich und somit auch einen Paradigmenwechsel – nämlich die Änderung einer zytogenetischen in einer empirischen Vorgehensweise. Durch die weitere Entwicklung der Immunhistochemie trat wieder ein weiterer Paradigmenwechsel mit Rückbesinnung auf die zytogenetische Darstellung der Hirntumoren ein.

Solche Paradigmenwechsel in wissenschaftlichen Teildisziplinen sind dafür anfällig, ganze Betrachtungsweisen radikal zu ändern. Damit

werden meist auch Gesichtspunkte aus dem vorangegangenen Paradigma nicht mehr beachtet, die wohl begründet waren und in einem neuen Zusammenhang neu interpretiert werden konnten. In der deskriptiven Neuroonkologie können wir drei dieser Paradigmen beobachten. Zum ersten die Anlehnung an die Ergebnisse der Darstellung der Zellen und Gewebe im Nervensystem: Das zytogenetische Paradigma im weiteren Sinne. Zweitens die Zusammenfassung von klinischen empirisch gewonnenen und epidemiologisch sich herauskristallisierenden Daten. Dies führte zu einer pragmatisch fundierten Betrachtungsweise, die schließlich in den verschiedenen Graduierungsschemata endete und drittens eine Hinwendung zur heute gebräuchlichen molekulargenetischen Grundlage jeglichen Tumorwachstums.

Die Entwicklung in einem medizinischen Teilbereich gehorcht nicht rein wissenschaftlichen Gesetzen. Dringend ist immer wieder die Frage der Therapie und des Managements einer Erkrankung. Dies stellt ein besonders schwieriges Problem im Bereich der gesamten Krebsforschung dar. Die therapeutischen Erfolge auf diesem Gebiet sind bekanntlich limitiert. Auch hier treffen zwei Betrachtungsweisen zusammen, die sich zeitweilig und teilweise inkompatibel gegenüber standen. Man hat auch vom leidigen Problem der Klassifikation gesprochen und meint damit, dass die theoretischen wissenschaftlichen Bemühungen die Sorge um den Patienten gelegentlich nicht erleichtern. Treffendes Beispiel dafür ist die Tatsache, dass eben mit unterschiedlichen Klassifikationsschemata auch unterschiedliche paradigmatische Vorstellungen verknüpft waren, so dass bei der nomenklatorischen Bestimmung einer Tumorentität gelegentlich sich widersprechende Aussagen bezüglich der Prognose konnotiert waren.

Diese Arbeit setzt sich somit das Ziel, welches sich in zwei Gesichtspunkte untergliedern lässt: Das Ziel besteht darin, durch die ausführliche Darstellung der Entwicklungslinien und Sprünge in der Hirntumorklassifikation ein Verständnis für die Kontroversen mit den Schwierigkeiten des Vorgehens zu gewinnen, und zwar einmal für die wissenschaftstheoretischen Hintergründe dieser Arbeiten und zum anderen für die Bemühungen um Therapie und Management dieser Krankheit.

5. Zusammenfassung

Die Hirntumorklassifikation und mit ihr die Nomenklatur in der Neuroonkologie haben mehrere Veränderungen während ihrer Entwicklung erfahren. Aufgrund der Tatsache, dass die meisten Geschwülste im intrakraniellen Raum von den „Stützzellen“ abstammen, hatte Rudolf Virchow die Termini technici Glia und Gliom geprägt. Durch seine Arbeiten (1863) wurde erstmal eine systematische Aufarbeitung der gesamten Geschwulstpathologie eingeleitet. Insbesondere trennte Virchow bestimmte Tumorarten, deren Eigenschaften er der Neuroglia zuschrieb, von der Großgruppe der Sarkome ab. Im Anschluss daran hatten vor allem deutsche und spanische Forscher wie Weigert, Kölliker, Andriezen, Ramon y Cajal und Del Rio Hortega Astrozyten, Makro- und Mikroglia beschrieben, wobei die letzten zwei Zellelemente von der sogenannten spanischen Schule entdeckt wurden. Den Abschluss wurde mit der Veröffentlichung der Oligodendroglia als drittes Element der gliösen Zellen durch Del Rio Hortega erreicht. Dieser Wissenstand sollte die Basis für die Klassifikation neurogener Tumoren bilden.

Nach 1918 wurde Percival Bailey von Harvey Cushing nach Madrid geschickt, um sich über die Entwicklung der Gliogenese informieren zu lassen. Die Hirntumorklassifikation sollte auf eine zytogenetische Basis gestellt werden. Zuvor schenkte man der Pathologie intrakranieller und intraspinaler Tumoren wenig Beachtung. Die Pionierarbeiten für das Fach Neurochirurgie konnten erst Früchte tragen, nachdem Hilfe seitens der Neurologen zu den Chirurgen kam. Hierbei verstand ein Teil der Neurologen lokalisatorisch zu denken und zu arbeiten. Mit der topischen Diagnostik sind sie in der Lage, die Tumoren zu lokalisieren.

Eine solche Zusammenarbeit zwischen den neurologisch tätigen Chirurgen und lokalisatorisch tätigen Neurologen war eine äußerst wichtige Voraussetzung für die weitere Entwicklung der klinischen Neuroonkologie, vor allem für den Fortgang der Neurochirurgie. In Deutschland ist hier die Tätigkeit des Gespanns Hermann Oppenheim und Fedor Victor Krause zu nennen. In USA hatte Cushing inzwischen durch die Verfeinerung der operativen Techniken schon mehr als 1000 Fälle der intrakraniellen Tumoren operiert. Er sah die Notwendigkeit, eine Klassifikation mit Berücksichtigung der Prognose aufzustellen.

Das Konzept der Entwicklung der Gliazellen und die daran anschließende Erstellung der Hirntumorklassifikation zeigten Unzulänglichkeit. Im Anschluss daran wurde eine Vielzahl von Einteilungsversuchen der Hirngeschwülste von verschiedenen Autoren aufgestellt. Die bis dahin vorhandene zytogenetische Betrachtungsweise wurde durch eine empirisch-pragmatische Vorgehensweise ausgetauscht, als die pragmatischen Graduierungssysteme von verschiedenen Ländern (Deutschland, Schweden und USA) vorgebracht wurden, die auf den Überlebensstadien beruhten. Diverse Klassifikationsschemata hatten unterschiedliche nomenklatorische Bezeichnungen zur Folge. Erst durch die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) konnte die Terminologie weltweit einheitlich gestaltet werden, obwohl die WHO-Klassifikation letztlich lediglich einen Kompromiss verschiedener Einteilungsschemata darstellt und wegen neuer Forschungserkenntnisse immer wieder einer Überarbeitung bedurfte.

Die Einführung der Immunhistochemie führte jedoch zu einer erneuten Beachtung der Gliogenese und somit einer Rückbesinnung auf die Zytogenetik, denn immunhistochemische Untersuchungen sind in der

Diagnostik und Differentialdiagnose der Hirngeschwülste unverzichtbar und zur Routine geworden. Bei der Kerngruppe „Gliome“ dient das Saure Gliafaserprotein (GFAP) als wichtiger Marker.

Die Hinwendung zur Molekularbiologie bringt erneut einen Paradigmenwechsel. Sie bedeutet einerseits eine Chance, große Fortschritte in der Tumorcharakterisierung, Erstellung des individuellen Risikoprofils für maligne Erkrankungen und Entwicklung zielgerichteter, individuell-adaptierter und ökonomisch tragbarer Therapiemöglichkeiten. Auf der anderen Seite kann die Entwicklung die Gefahr mit sich bringen, dass zahlreiche, teils empirische, teils pathologisch-morphologische Befunde durch die neue molekularbiologische Betrachtungsweise verloren gehen könnten. Erstrebenswert wäre, wenn alte und neue Befunde zusammen in Einklang gebracht werden können oder gar sich komplementär gegenseitig ergänzen.

6. LITERATUR

ALBERTINI VON, A.: Geschwülste. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie. F. Büchner, E. Letterer, F. Roulet (Hrg.). Sechster Band. Entwicklung, Wachstum, Geschwülste. Dritter Teil. Springer Verlag. Berlin. Göttingen. Heidelberg. 1-16 (1956)

ANDERSON, D.J.: The Neural Crest Cell Lineage Problem: Neuropiesis ? Neuron, Vol. 3, 1-12 (1989)

ANDRIEZEN, W.L.: The Neuroglia Elements in the Human Brain. Brit. Med. J. 2: 227-239 (1893)

ANDRIEZEN, W.L.: On a system of fibre-cells surrounding the blood-vessels of the Brain of Man and Mammals, and its Physiological Significance. Internationale Monatsschrift für Anatomie und Physiologie 10: 532-549 (1898)

ARENDT, A.: Histologisch-diagnostischer Atlas der Geschwülste des Zentralnervensystems und seiner Anhangsgebilde. VEB Gustav Fischer Verlag Jena, 13-29 (1964)

ARENDT, A.: Histologisch-diagnostischer Atlas der Geschwülste des Zentralnervensystems und seiner Anhangsgebilde. VEB Gustav Fischer Verlag Jena, 13-29 (1977)

ARNOLD, F.: Handbuch der Anatomie. Band I, 260 (1844)

ARNOLD, H.: German neurosurgery in the first half of the 20th century.

Zentralbl. Neurochir. 62: 15-18 (2001)

BAILEY, P., CUSHING H.: A Classification of the tumors of the glioma Group on a Histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia, J.B. Lippincott (1926)

BAILEY, P., CUSHING H.: Die Gewebsverschiedenheit der Hirngliome und ihre Bedeutung für die Prognose von Percival Bailey und Harvey Cushing. Übersetzt von Alfred Cammann. Jena Verlag von Gustav Fischer (1930)

BAILEY, P.: Die Hirngeschwülste. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1936)

BARTELMEZ, G.W. : Jan Purkyne (1787-1869). Haymaker W., Schiller, F. (Hrg.) The founders of neurology. Thomas, Springfield. 254-258 (1970)

BAY, E.: Lokalisationsfragen im Lichte neuerer Erkenntnisse bei Hirnverletzten. Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde. Band 166: 431-446 (1951)

BEER, J.: Lehre von den Augenkrankheiten. Wien. Band II: 222 (1817)

BEHREND, C.M.: Fedor Krause (1857-1937). In: Kolle, K.: Grosse Nervenärzte. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. Band III, (1970)

BENEDUM, J.: Das Riechorgan in der antiken und mittelalterlichen

Hirnforschung und die Rezeption durch S. Th. Soemmerring. In: Soemmerring-Forschungen III. Gehirn. Nerven. Seele. Gunter Mann, Jost Benedum, Werner F. Kümmel (Hrg.): 11-54 (1988)

BERGSTRAND, H.: Über das sogenannte Astrocytom im Kleinhirn. Virch. Arch. 287: 538-548 (1932)

BERGSTRAND, H.: Über Gliom in den Großhirnhemisphären. Virch. Arch. 287: 797-822 (1933)

BIDDER, F.H., KUPFFER VON K.W.: Untersuchungen über Textur des Rückenmarkes und die Entwicklung seiner Formelemente. Leipzig. 8 (1857)

BIGNAMI, A., DAHL D.: Specificity of the glial fibrillary acidic protein for astroglia. J. Histochem. Cytochem. 25: 466-469 (1977)

BÖKER, D.K., MENNEL H.D., HERMANEK P., SPRAUL C.W.: Klassifikation maligner Tumoren des ZNS und der Augen. Springer Berlin: 4-93 (2002)

BOLL, F.: Das Bindegewebe der nervösen Centralorgane. Arch. für Psychiatr. und Nervenheilk. 4: 1-138 (1874)

BRONSON, S.R.: Louise Eisenhardt 1891-1967. Surg. Neurol. 8 (10): 227-228 (1977)

BUCY, P.C., GUSTAFSON W.A.: Structure, Nature and Classification

of the Cerebellar Astrocytomas. The Amer. J. of Canc. 35: 327-353 (1939)

BUKY, P.C.: Dedication to Percival Bailey. Surg. Neurol. 1 (1): 3-4 (1973)

BUKY, P.C.: Percival Bailey, 1892-1973. J. Neurosurg. 39 (2): 281-288 (1974)

CAIRNS, H., RUSSEL D.S.: Intracranial and spinal metastases in gliomas of the brain. Brain 54: 377-420 (1931)

CAJAL Y RAMÓN, S.: Vergleichende Strukturbeschreibung und Histogenese der Hirnrinde. In Studien über die Hirnrinde des Menschen. Übersetzt von Johannes Bresler. Verlag von Johann Ambrosius Barth Leipzig. Heft 5 (1906)

CAJAL Y RAMÓN, S., TELLO Y MUNOZ J .F. : Manual de Anatomía Patológica, y Nociones de Bacteriología Patológica 10 (1927)

CAMERON, R.S., RAKIC P.: Glial Cell Lineage in the Cerebral Cortex: A Review and Synthesis. GLIA 4: 134-137 (1991)

CARMICHAEL, E.A.: Cerebral gliomata. J. Path. Bact. 31: 493-510 (1928)

CAUSEY, G.: Theodor Schwann (1810-1882). In: Haymaker W. Schiller, F. (Hrg.) The founders of neurology. Thomas, Springfield. 77-80 (1970)

CAVENEY, W.K., FURNARI F.B., NAGANE M., et al.: Diffusely infiltrating astrocytoma. In: Kleihues P., Cavenee WK. (Hrg.) World Health Organization Classification of tumours. Tumours of the nervous System. Pathology and Genetics. Lyon: IARC: 10-21 (2000)

CLARKE, E., DEWHURST K.: Die Funktionen des Gehirns. Aus dem Englischen übertragen und erweitert von Max Straschill. Heinz Moos Verlag München. (1973)

COHNHEIM, J.: Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Ein Handbuch für Ärzte und Studierende. Erster Band. Berlin. Verlag von August Hirschwald (1877)

COHNHEIM, J.: Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Ein Handbuch für Ärzte und Studierende. Zweiter Band. Berlin. Verlag von August Hirschwald (1880)

COX, L.B.: The Cytology of the Glioma Group with special Reference to the Inclusion of Cells derived from the invaded tissue. Amer. J. Path. 9: 839-897 (1933)

COX, L.B.: Observation upon the nature, rate of growth and operability of the intracranial tumors derived from 135. Pat. Med. J. Austr. I: 182-196 (1934)

CUSHING, H., EISENHARDT L.: Meningiomas arising from the tuberculum sellae with the syndrome of primary optic atrophy and bitemporal field defects combined with a normal sella turcica in a

middle aged person. Arch. Ophthalmol. 1: 1-41, 166-205 (1929)

CUSHING, H.: Intrakranielle Tumoren. Übersetzt von F.K. Kessel.
Verlag Julius Springer. Berlin (1935)

CUSHING, H., EISENHARDT L.: Meningiomas – their classification,
regional behavior, life history and surgical and result. Thomas,
Springfield. (1938)

DAVID, S.: Reactive gliosis: Characterization of injury-induced changes
in astrocytes. The Biochemical Pathology of astrocytes Vol. 39: 123-
134 (1988)

DE ARMOND, S.J., ENG L.F., RUBINSTEIN L.J.: The application of
glial fibrillary acidic (GFAP) protein immunohistochemistry in neuro-
oncology. A progress report. Pathol. Res. Pract. 168: 374-394 (1980)

DEIMLING VON, A., BENDER B., JAHNKE R., et al.: Loci associated
with malignant progression in astrocytomas: a candidate on
chromosome 19q. Cancer Res. 54: 1397-1401 (1994)

DEITERS, O.: Untersuchungen über Gehirn und Rückenmark des
Menschen und Säugethiere. Braunschweig: Wieweg. 9-69 (1865)

DUFFY, P.E.: Astrocytes: Normal reactive and neoplastic. New York.
Raven Press, 2 (1983)

EDWARDS, M.A., YAMAMOTO M., CAVINESS V.S.: Organization of
radial glia and related cells in the developing murine CNS. An analysis

based upon a new monoclonal antibody marker. Neuroscience Vol. 36, Nr. 1 : 121-144 (1990)

EISENHARDT, L.: The operative mortality in a series of intracranial tumors. Arch. Surg. 18: 1927-1935 (1929)

ENG, L.F.: Regulation of glial intermediate filaments in astrogliosis. The Biochemical Pathology of Astrocytes Vol. 39: 79-90 (1988)

ERBAR, P.: Klinische Onkologie. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg. New York. 33-51 (1982)

FELIPE DE, J., JONES E.G. : Cajal on the cerebral cortex. Oxford university press (1988)

FERNANDEZ-MORAN, H.: Examination of brain tumour tissue with the electron microscope. Arkiv. Zoologi 40A: 1-3 (1948)

FERRARO, A.: Camillo Golgi. Haymaker W. Schiller, F. (Hrg.) The founders of neurology. Thomas, Springfield. 35-39 (1970)

FOERSTER, O.: Über die Bedeutung und Reichweite des Lokalisationsprinzips im Nervensystem. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 46: 117-211 (1934)

FOERSTER, O.: Harvey Cushing. Zentralblatt für Neurochirurgie 4: 195-197 (1939)

FUJITA, S.: Applications of Light and Elektron Microscopic

Autoradiography to the Study of Cytogenesis of the Forebrain. In: Hassler, R., Stephan, H.: Evolution of the Forebrain, Stuttgart: 180-196 (1966)

FULTON, J.F.: Harvey Cushing (1869-1939). In Kolle, K.: Grosse Nervenärzte. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. Band I (1970)

FULTON, J.F.: Harvey Cushing. Springfield Ill. Thomas (1947)

GAGEL, O.: Über die Hirngeschwülste. Z. ges. Neurol. Psychiatr. 161: 69-113 (1938)

GALL, F.P., HERMANEK P., TONAK J.: Chirurgische Onkologie. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg. 43-45 (1986)

GERMAN, W.J.: Dr. Louise Eisenhardt. J. Neurosurg. 26 (3): 285-288 (1967)

GIJN VAN, J.: Camillo Golgi (1843-1926). J. Neurol. 248: 541-542 (2001)

GLOBUS, J.H.: Brain tumor: Its contribution to neurology in the remote and recent past. J. Neuropath. Exp. Neurol. 5: 85-105 (1946)

GLOBUS, J.H.: Die Umwandlung gutartiger Gliome in bösartige Spongioblastome. Ein Beitrag zur Frage der gliogenen Geschwülste des Nervensystems. Z. f. d. g. Neurol und Psych. 134: 325-360 (1931)

GOLGI, C.: Di una nuova reazione apparentemente nera delle cellule

nervose cerebrali ottenuta col bicloruro di mercurio. Archivio per le Scienze Mediche 3 (11): 1-7 (1879)

GOLGI, C.: Sulla struttura della sostanza grigia del cervello. Gazzetta Medica Italiana – Lombardia 6: 244-245 (1883)

GOLGI, C.: Untersuchungen über den feineren Bau des centralen und peripherischen Nervensystems. Aus dem Italienischen übersetzt von R. Teuscher. Jena. Fischer 31: 56-58 (1894)

GRUNDMANN, E. : Allgemeine Morphologie der Tumoren. In: Klinische Onkologie. R. Groß und C.G. Schmidt (Hrg.). Georg Thieme Verlag Stuttgart. New York (1985)

GRÜNTAL VON, E.: Bernhard von Gudden (1824-1886). In: Kolle, K.: Grosse Nervenärzte. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. Band I: 128-134 (1970)

HALLER, A.: First lines of physiology. From the corrected Latin edition printed under the inspection of William Cullen, M.D. and compared with the edition published by H.A. Wrisberg, M.D.A. reprint of the 1786 edition. New York. Johnson: 10-11 (1966)

HENSCHEN, F.: Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Hülle. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. O. Lubarsch, F. Henke, R. Rössle (Hrg.) Berlin, Göttingen, Heidelberg. Springer. Band 13: 413-1040 (1955)

HIDDEMANN, W., HUBER H., BARTRAM C.R.: Die Onkologie. Teil I. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York: 17-25 (2004)

HINDS, J.W., RUFFETT T.L.: Cell Proliferation in the Neural Tube: An Electror Microscopic and Golgi Analysis in the Mouse Cerebral Vesicle. Z. Zellforsch. 115: 226-264 (1971)

HAYMAKER, W.: Pio del Rio Hortega. In: Haymaker W. Schiller F. (Hrg.) The founders of neurology. Thomas, Springfield. 154-159 (1970)

HILDEBRAND, R.: Der Würzburger Anatom Albert von Koelliker in seiner Beziehung zu Camillo Golgi und Santiago Ramón y Cajal. Sudhoffs Arch. Z. Wissenschaftsgesch. 73 (2): 145-155 (1989)

HIS, W.: Die Neuroblasten und deren Entwicklung im embryonalen Mark. Arch. F. Anat. U. Entwicklungsgeschichte. 249-295 (1889)

HIS, W.: Die Entwicklung des menschlichen Gehirns während der ersten Monate. Leipzig: Hirzel, 16 (1904)

HOCKFIELD, S., MC KAY R.D.G.: Identification of Major Cell Classes in the Developing Mammalian Nervous System. The Journal of Neuroscience Vol. 5, Nr. 12: 3310-3328 (1985)

HOLDORFF, B.: Hermann Oppenheim (1858-1919) und Max Lewandowsky (1876-1918) – ein Vergleich. G. Nissen und F. Badura (Hrg.). Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkunde. Band 5: 37-49 (1999)

HOLDORFF, B., WINAU R.: Geschichte der Neurologie in Berlin. De Gruyter Verlag. (2001)

HOSSMANN, K.A., WECHSLER W.: Zur Feinstruktur menschlicher Spongioblastome. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 187: 327-351 (1965)

JÄNISCH, W., GÜTHERT H., SCHREIBER D.: Pathologie des Zentralnervensystems. VEB Gustav Fischer Verlag Jena. 17-105 (1976)

JANZEN, R.: Zur Lehre von der Lokalisation im Zentralnervensystem. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde. Band 158: 525-542 (1948)

JASTROWITZ, M.: Studien über die Encephalitis und Myelitis des ersten Kindesalters. Arch. Psychiat. Nervenheilk. 2: 389-414, 162-213 (1870, 1872)

JELLINGER, K.: Therapy of malignant brain tumors. Springer-Verlag. Wien. New York. 23-24 (1987)

JUNG VON, R.: Santiago Ramon y Cajal (1852-1934). In: Kolle, K.: Grosse Nervenärzte. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. Band I: 27-37 (1970)

KAHN, H.J., MARKS A., THOM H., BAUMAL R.: Role of antibody to S-100 protein in diagnostic pathology. Am. J. Clin. Pathol. 79: 341-347 (1983)

KERNOHAN, J.W., MABON R.F., SVIEN H.J., ADSON A.W.: A simplified classification of the gliomas. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 24: 71-75 (1949)

KERNOHAN, J.W., SAYRE G.P.: Tumors of the Central nervous system. Washington. 5-23 (1952)

KEUFFEL, G. G. Th.: Über das Rückenmark. In: Archiv für Physiologie von J. C. Reil und J.H.F.Autenrieth. Halle. Band 10, Heft 1: 123-230 (1811)

KLEIHUES, P., BURGER P.C., SCHEITHAUER B.W. (Hrg.): Histological Typing of Tumours of the central Nervous System. Springer, Berlin (1993)

KLEIHUES, P., OHGAKI H.: primary and secondary glioblastoma: from concept to clinical diagnosis. Neuro-Oncology 1: 44-51 (1999)

KLEIHUES, P., CAVENEE W.K. (Hrg.): Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon (2000)

KNESSL, J: Gedanken zum Paradigmenwechsel in der Medizin. Schweizerische Ärztezeitung 81 (2): 94-96 (2000)

KOEHLER, P.J., BRUYN G.W., PEARCE J.M.S.: Neurological Eponyms. Exford university press. (2000)

KÖLLIKER, A.: Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 6. umgearbeitete Auflage, zweiter Band: Nervensystem des Menschen. 136-153 (1896)

KOHL, F.: Hermann Oppenheims Konzept der „traumatischen Neurosen“ – Ursprünge, Hauptaussagen und wirkungsgeschichtliche

Bedeutung. In: G. Nissen und F. Badura (Hrg.). Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Nervenheilkunde, K & N Königshausen & Neumann, Band 5: 129-145 (1999)

KOLLE, K.: Emil Kraepelin als Förderer der Neuropathologie. In: Scholz, W.: 50 Jahre Neuropathologie in Deutschland 1885-1935. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 34-42 (1961)

KOLLE, K.: Grosse Nervenärzte. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. Band I: 27-37, 57-67, 128-133, 175-186 (1970)

KOLLE, K.: Grosse Nervenärzte. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. Band II: 3-12, 32-38, 13-30, 98-105, 189-197 (1970)

KOLLE, K.: Grosse Nervenärzte. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. Band III: 31-44, 199-206 (1970)

KUHN, T.S.: The structure of Scientific Revolution. Chicago: University of Chicago Press. 2. Auflage (1962)

LAËNNEC, R.T.H.: Note sur l'arachnoïde intérieure, ou sur la portion de cette membrane qui tapisse les ventricules du cerveau. Journal de Médecine 5: 254-263 (1803)

LANGE, J.: Hirnchirurgie und Lokalisationslehre (Hinterlappen- und Hemisphärenausschneidungen). Mschr. Psychiat. Neurol. 99: 131-144 (1938)

LANGENBECK, B.: De retina observationes anatomico –
pathologicae. Göttingen. 168-182 (1836)

LEHRER, G.M. : The quantitative histochemistry of human glial tumors.
In: N.S. Fields and P.C. Sharkey: The biology and treatment of intra-
cranial tumors. Charles C. Thomas, Springfield Ill. 140-153 (1962)

LEND AHL, U., ZIMMERMANN L.B., MC KAY R.D.G.: CNS Stem Cells
Express a New Class of Intermediate Filament Protein. GELL Vol. 60:
585-595 (1990)

LENHOSSÉK, M.: Der feinere Bau des Nervensystems im Lichte
neuester Forschungen. Berlin. Fischer. 45-50 (1893)

LENHOSSÉK, M.: Der feinere Bau des Nervensystems im Lichte
neuester Forschungen. Die Technik der Golgi'schen Methode. Berlin.
Fischer. 7-35 (1893)

LEVISON, S.W., GOLDMAN J.E.: Both Oligodendrocytes Develop from
Progenitors in the Subventricular Zone of Postnatal Rat Forebrain.
Neuron Vol. 10: 101-212 (1993)

LEVISON, S.W., BERNETTA C.C., ABRAMSON J., GOLDMAN J.E.:
The migrational patterns and developmental fates of glial precursors in
the rat subventricular zone are temporally regulated. Development 119:
611-622 (1993)

LEVITT, P., RAKIC P.: Immunoperoxidase Location of Glial Fibrillary
Acidic Protein in Radial Glial Cells and Astrocytes of the Developing
Rhesus Monkey Brain. The Journal of Comparative Neurology 193:

815-840 (1980)

LIPKA, N.: Die Entwicklung des Gliombegriffes – unter besonderer Berücksichtigung der Begriffsbildung Spongioblastom –von Virchow bis zur Molekulargenetik. Dissertation, Marburg (2000)

LISS, L.: Morphology of nervous tumors in vitro. Proc III. Intern. Congress of Neuropathology, Vol. II. Thieme Verlag, Stuttgart (1962)

LUMSDEN, C.S.: Tissue culture in relation to tumours of nervous system. In: Russell D.S., Rubinstein L.J.: Pathology of Tumours of the Nervous System. Edward Arnold. London. 281-334 (1963)

LUSE, S.A.: Synaptic structures occurring in a neuroblastoma. Arch Neurol. 11: 185 (1964)

MENNEL, H.D.: Geschwülste des zentralen und peripheren Nervensystems. In: W. Doerr, G. Seifert, E. Uehlinger, Pathologie des Nervensystems III, Band 13/III, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New-York. 215-542 (1988)

MENNEL, H.D., GEBERT G., BEWERMEYER H.: Nervensystem. In: C. Thomas (Hrg..) Grundlagen der klinischen Medizin. Band 4: 82-97 (1990)

MENNEL, H.D.: Die Neuropathologie fürs Grobe und fürs Feine. Erfahrungen aus Köln und Marburg. G. Nissen und F. Badura (Hrg.). Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Nervenheilkunde, Band

2: 265-278 (1997)

MENNEL, H.D.: Emil Kraepelin und die Neuropathologie. Ein Beitrag zum Spannungsfeld Natur – und Geisteswissenschaft in der Psychiatrie. In: G. Nissen und F. Badura (Hrg.). Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Nervenheilkunde, Band 3 (1997)

MENNEL, H.D.: Jan Evangelista Purkine als Vorläufer der Neurohistologie. G. Nissen und F. Badura (Hrg.). Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Nervenheilkunde, Band 4: 189-198 (1998)

MENNEL, H.D.: Anton Bumm, ein fast vergessener Psychiater aus der Münchener Schule“. In: G. Nissen und F. Badura (Hrg.). Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Nervenheilkunde, Band 7 (2001)

MENNEL, H.D.: Klaus Joachim Zülch und die großen neurologischen Themen. In: G. Nissen und F. Badura (Hrg.). Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Nervenheilkunde, K & N Königshausen & Neumann, Band 8: 175-192 (2002)

MENNEL, H.D.: Klaus Joachim Zülch: Neurochirurgie, Neurologie und die neuropathologischen Grundlagen. Zentralbl. Neurochir. 63: 29-35 (2002)

MENNEL, H.D.: Aus dem Bauch heraus denken - zur Entwicklung der zerebralen Lokalisationslehre G. Nissen und F. Badura (Hrg.).

Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkunde. Band 9: 119-149 (2003)

METTLER, M.: Der Pathologe Hugo Ribbert (1855-1920). Dissertation, Zürich (1991)

MISSION, J.P., EDWARDS M.A., YAMAMOTO M., CAVINESS V.S.: Identification of radial glial cells within the developing murine central nervous system: studies based upon a new immunohistochemical marker. *Developmental Brain Research* 44: 95-108 (1988)

MISSION, J.P., TAKAHASHI T., CAVINESS V.S. : Ontogeny of Radial and Other Astroglial cells in Murine Cerebral Cortex. *GLIA* 4: 138-148 (1991)

MOORE, B.W.: A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 19: 739-744 (1965)

NIESSING, K., SCHARRER E., SCHARRER B., OSCHKE A.: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, 4. Band: 1-113 (1980)

NONNE, M.: Zum Andenken an Hermann Oppenheim. *Neurol. Zbl.* 38: 386-390 (1919)

OPPENHEIM, H.: Beiträge zur Diagnostik und Therapie der Geschwülste im Bereich des zentralen Nervensystems. Berlin S. Karger. 1-193 (1907)

OSBORN, M., GEISLER N., SHARP G., WEBER K.: Intermediate filaments. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 46: 413-429 (1982)

OSTERTAG, B.: Einteilung und Charakteristik der Hirngewächse.
Fischer-Verlag (1936)

PANNESE, E.: The black reaction. Brain research Bulletin. Vol. 41 (6):
343-349 (1996)

PAULUS, W.: Tumoren des Nervensystems. In: W. Remmele, J.
Peiffer, J.M. Schröder (Hrg.). Pathologie. Springer Verlag Berlin. 2.
Auflage. Band 6: 217-225 (1995)

PENFIELD, W.: The Classification of gliomas and Neuroglia Cell
Types. Arch. Neurol. Psychiatr. 26: 745-753 (1931)

PENFIELD, W.: Classification of brain tumors and its practical
application. Brit. M. J. I: 337-342 (1931)

PENFIELD, W.: Tumours of the Sheaths of the Nervous System. Arch.
Neurol. Psychiatr. 27: 1298-1309 (1932)

PENFIELD, W.: Cytology and Cellular Pathology of the nervous
System. Vol. III, New Work (1932)

PERRIA, L., VIALE G.L.: Cytochemische Aspekte der Malignität in den
Hirngeschwülsten. Acta Neurochir. 13: 316-317 (1965)

PERRIA, L., VIALE G.L.: A chemical approach to the problem of
cellular malignancy in tumours of the nervous system. Acta Neurochir.
15: 33-39 (1966)

PICK, L., BIELCHOWSKY M.: System der Neurome. Zeitschr. F. d. ges. Neurol. u. Psychiat. 6: 391-434 (1911)

PILLERI VON, G.: Camillo Golgi (1843-1926). In Kolle, K.: Grosse Nervenärzte. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. Band II: 3-12, (1970)

OLIVECRONA, H.: Harvey Cushing. Zentralblatt für Neurochirurgie. 6: 337-341 (1939)

RAIMONDI, A.J., MULLAN S., EVANS J.P.: Human brain tumors: An electron microscopic study. J. Neurosurg. 19: 731-753 (1962)

RADNER, H., BLÜMCKE G., REIFENBERGER G., WIESTLER O.: Die neue WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems 2000. Pathologie und Genetik. Pathologie 23 (4): 260-283 (2002)

RASMUSSEN, A.T.: Wilhelm His (1831-1904). In: Haymaker, W., Schiller, F. (Hrg.) The founders of neurology. Thomas, Springfield. 148-151 (1970)

RAY, B.S.: Louise Eisenhardt. 1891-1967. Surg. Neurol. 8 (4): 227-228 (1977)

REIFENBERGER, G., LOUIS D.N.: Oligodendroglioma: Toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 62: 111-126 (2003)

RIBBERT, H.: Beiträge zur Entstehung der Geschwülste. Bonn Verlag

von Friedrich Cohen. 14-20 (1904)

RIBBERT, H.: Über das Spongioblastom und das Gliom. In D. Von Hanseemann und Otto Bubarsch (Hrg.). Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin. Berlin. Band 225: 195- 213 (1918)

RINGERTZ, N.: Grading of Gliomas. Acta Pathol. et Microbiol. Scand., Band 27: 51-64 (1950)

RIO-HORTEGA DEL, P.: El “ tercer elemento” de los centros nerviosos. Boletin de la Sociedad Espanola de Biología de Madrid 9: 69-120 (1919)

RIO-HORTEGA DEL, P.: The Microscopic Anatomy of Tumors of the Central and Peripheral Nervous System. Translated by Anselmo Pineda, Glenn v. Russell, Kenneth M. Earle. Charles C Thomas Publisher. Springfield. Illinois. 27-38 (1933)

ROBERTSON, D.M., HETHERINGTON R.F.: A case of ganglioneuroma arising in the pituitary fossa. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 27: 268 (1964)

ROUSSY, G., OBERLING C.: Histologic classification of tumours of the centre nervous systems. Arch. Neurol. Psychiatr. 27: 1281-1289 (1932)

RUSSELL, D.S., BLAND J.O.W.: Further notes on the tissue culture of gliomas with special reference to Bailey’s spongioblastoma. J. Pathol. and Bacteriol. 39: 375-380 (1934)

- RUSSELL, D.S., RUBINSTEIN L.J.: Pathology of Tumours of the Nervous System. Edward Arnold. London. (1959)
- RUSSELL, D.S., RUBINSTEIN L.J.: Pathology of Tumours of the Nervous System. Edward Arnold. London. 83-289 (1989)
- SASS, H.: Franz Joseph Gall (1758-1828). Nervenarzt. 73 (5): 487 (2002)
- SAUER, F.C.: The Cellular Structure of the Neural Tube. J. Comp. Neurol. 63: 13-23 (1935)
- SCHACHNER, M., SMITH C., SCHONNMAKER G.: Immunological distinction between neurofilament and glial fibrillary acidic proteins by mouse antisera and their immunohistological characterization. Dev. Neurosci. 1: 1-14 (1978)
- SCHALTENBRAND, G.: Percival Bailey 09.05.1892-10.08.1972. J. Neurol. 207: 93-94 (1974)
- SCHERER, H.J.-: Untersuchungen über den geweblichen Aufbau der Geschwülste des peripheren Nervensystems. Virchows Arch. path. Anat. 292: 479-553 (1934)
- SCHERER, H.J.-: Gliomstudien II. Über die Grenzen der Zelldiagnostik in Gehirngeschwülsten dargestellt am „Glioblastoma multiforme ganglioides“. Virchows Arch. path. Anat. 294: 795-822 (1935)
- SCHILLER, F.: Letter to the Editor. J. Neuropath. Exp. Neurol. 45: 189-

194 (1986)

SCHIPPERGES, H.: Rudolf Virchow. Rowohlt Taschenbuch (1994)

SCHLEGEL, U., WELLER M., WESTPHAL M.: Neuroonkologie. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 2. Auflage. 2-11, 115-129 (2003)

SCHLIACK, H., HIPPIUS H.: Nervenärzte Biographien. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 12-17 (1998)

SCHNITZER, J., FRANKE W.W., SCHACHNER M.: Immunocytochemical demonstration of vimentin in astrocytes and ependymal cells of developing and adult mouse nervous system. J. Cell Biol. 90: 435-447 (1981)

SCHOLZ, W.: 50 Jahre Neuropathologie in Deutschland 1885-1935. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1961)

SCHOLZ, W.: Über die pathomorphologische und methologische Voraussetzungen für die Hirnlokalisation. Verh. Ges. Dtsch. Neurol. Psychiatr. 2. Jahresversammlung Frankfurt/Main (1936)

SCHULZE, H.A.F.: Hirnlokalisationsforschung in Berlin. In Holdorff B., Winau R.: Geschichte der Neurologie in Berlin. De Gruyter Verlag. 55-70 (2001)

SCHWANN, T.: Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmung in der Struktur und dem Wachstum der Thiere und Pflanzen. Reimer Berlin (1839)

SCHWECHHEIMER, K.: Nervale Tumormarker. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 70: 82-103 (1986)

SCHWECHHEIMER, K.: Immuncytochemische Untersuchungen an Tumoren des zentralen, peripheren und autonomen Nervensystems. Habilitationsschrift. Heidelberg (1987)

SCHWECHHEIMER, K.: Spezielle Immunmorphologie neurogener Geschwülste. In: Pathologie des Nervensystems IV. W. Doerr, G.Seifert (Hrg.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong: 3-55 (1990)

SEYFARTH E.A., PEICHL L.: Wie Tuschezeichnungen auf Japanpapier – vor 90 Jahren erhielten Golgi und Cajal den Nobelpreis. Neuroforum 3: 34-36 (1996)

SHAW, G., OSBORN M., WEBER K.: An immunofluorescence microscopical study of the neurofilament triplet protein, vimentin and glial fibrillary acidic protein within the adult rat brain. Eur. J. Cell. Biol. 26: 68-82 (1981)

SIDMAN, R.L., MIALE I.L., FEDER N.: Cell proliferation and Migration in the Primitive Ependymal Zone; An Autoradiographic Study of Histogenesis in the Nervous System. Experimental Neurology 1: 322-333 (1959)

SONTAG, S.: Krankheit als Metapher. Fischer Taschenbuch Verlag (1996)

SPATZ VON, H.: Franz Nissl (1860-1919). In Kolle, K.: Grosse Nervenärzte. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. Band II: 13-30 (1970)

SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. Verlag von Julius Springer. Berlin. Erster Band: 137-191 (1922)

SPIELMEYER, W.: Technik der mikroskopischen Untersuchung des Nervensystems. Verlag von Julius Springer. Berlin 4. Auflage. 13-28 (1930)

STEGMAIER, C., MÜLLER R., ZIEGLER H., EISINGER B., STABENOW R.: Vergleichende epidemiologische Auswertung in bevölkerungsbezogenen Krebsregistern am Beispiel der ZNS-Tumoren. Zentralbl. Neurochir. 62: 137-143 (2001)

STÖHR, P.: Lehrbuch der Histologie und der mikroskopischen Anatomie des Menschen. 9th ed. Jena. Fischer: 158 (1901)

TOWER, D.B.: Development of knowledge about astrocytes since Virchow, The Biochemical Pathology of Astrocytes. Alan R. Liss, Inc. Vol. 39: 3-18 (1988)

VIRCHOW, R.: Über das granuliertes Aussehen der Wandungen der Gehirnvventrikel. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin 3: 242-250 (1846)

VIRCHOW, R.: Archiv. Band VI. 138 (1853)

VIRCHOW, R.: Cellularpathologie. 3. Auflage. 253 (1853)

VIRCHOW, R.: Über eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaction der Cellulose. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und klinische Medicin 6: 135-138 (1854)

VIRCHOW, R.: Die krankhaften Geschwülste, 18.Vorlesung: Psammome, Melanome, Gliome. Verlag von August Hirschwald Berlin Zweiter Band: 106-169 (1864-1865)

VOOGD, J.: The Purkinje cell. In: Koehler P.J., Bruyn G.W., Pearce J.M.S.: Neurological Eponyms. Exford university press. 37-43 (2000)

WARDROP, J.: Essays on the morbid anatomy of the human eye. London. Vol. II: 64 (1818)

WATANABE, S., NAKAJIMA T., SHIMOSATO Y., SHIMAMURA K., SAKUMA H.: T-zone histocytes with S-100 protein. Development and distribution in human fetusses. Acta pathol. Jpn 33: 15-22 (1983)

WATERMANN, R.: Theodor Schwanns Beitrag zur Neurologie. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 181: 309-330 (1960)

WEIGERT, C.: Kenntnis der normalen menschlichen Neuroglia. Abhandlung der senckenbergischen naturforschenden Gesellschaft, Band 19: 65-215 (1895)

WIESTLER, D.O., DEIMLING VON A.: Molekulare Grundlagen der Tumorentstehung im Zentralnervensystem. Neuroforum 2: 29-36 (1995)

WILLIS, R.A.: Pathology of tumors. London (1948)

WOLSWIJK G.: GD3+ Cells in the Adult Rat optic Nerve Are Ramified Microglia Rather Than O-2A adult Progenitor Cells. GLIA 10: 244-249 (1994)

YEN, S.-H., FIELDS K.L.: Antibodies to neurofilament, glial filament, and fibroblast intermediate filament proteins bind to different cell types of the nervous system. J. Cell. Biol. 88: 115-126 (1981)

ZIMMERMANN, H.M.: Neuropathologists of the 20th century. In: Proceedings of the 11th international congress of neuropathology, September, 2-8 1990, Kyoto Japan. "Neuropathology", Suppl. 4, Japanese society of neuropathology (1990)

ZÜLCH, K.J.: Über die geschichtliche Entwicklung und den heutigen Stand der Klassifikation der Hirngeschwülste (unter besonderer Berücksichtigung der Gliome). Zentralbl. Neurochir. 4: 251-272, 325-335 (1939)

ZÜLCH, K.J.: Über die Pathologie der Gliome. Fortschr. Neurol. 11: 121-137 (1939)

ZÜLCH, K.J.: Die Hirngeschwülste. Leipzig: Johann Ambrosius Barth (1951)

ZÜLCH, K.J., CHRISTENSEN E.: Pathologische Anatomie der raum-beengenden intrakraniellen Prozesse. In: H. Olivecrona, W. Tönnis. Handbuch der Neurochirurgie. Springer-Verlag. Berlin. Göttingen. Heidelberg. Dritter Band: 1-22 (1956)

ZÜLCH, K.J.: Die Hirngeschwülste in biologischer und morphologischer Darstellung. Johann Ambrosius Barth Verlag. Leipzig. 2. Auflage: 1-25 (1956)

ZÜLCH, K.J.: Die Gradeinteilung (Grading) der Malignität der Hirngeschwülste. Acta Neurochirurg. 10: 639-645 (1962)

ZÜLCH, K.J., WOOLF A.L.: Klassifikation der Hirntumoren, Acta Neurochirurgica, Supp. 10 (1964)

ZÜLCH, K.J.: Einige Besonderheiten der Hirngeschwülste in Alter und Sitz sowie im Geschlecht der Tumorträger. Zentralbl. für Chirurgie 90: 890-898 (1965)

ZÜLCH, K.J.: In wie weit gelingt die Korrelation von Struktur und Funktion im Nervensystem ? Kritische Bemerkungen zur „Lokalisationslehre“. In: Zülch-Fischgold-Scherzer: EEG und Tumor, EEG und Trauma in ihrer akuten Phase. Beitr. Neurochir. Heft 14: 13-26 (1967)

ZÜLCH, K.J., WECHSLER, W.: Pathology and Classification of gliomas. Prog. Neurol. Surg. 2: 1-84 (1968)

ZÜLCH, K.J., MENNEL H.D., ZIMMERMANN V.: Intracranial

hypertension. In: Vinken P.J., Bruyn G.W. (eds.). Tumors of the brain and skull. North Holland, Amsterdam/Elsevier, New York (1974)

ZÜLCH, K.J.: Critical Remarks on „Lokalisationslehre“. In Cerebral Localization. K.J. Zülch, O. Creutzfeldt, G.C. Galbraith (Hrg.). Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg. 3-15 (1975)

ZÜLCH, K.J.: Percival Bailey. Zentralbl. Neurochir. 36: 51-54 (1975)

ZÜLCH, K.J. (Hrg.): Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System World Health Organisation Geneva (1979)

ZÜLCH, K.J.: Jahre der Entwicklung der Neurochirurgie in Deutschland. Erinnerungen Wilhelm Tönnis 1898-1978. Springer Verlag. Berlin. 19-28 (1984)

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Ahlbrand	Holldorf	Ploetz-Freyer von
Alexandrakis	Kaiser	Quakernack
Altmeyer	Kalisch	Rieger
Andres	Kingreen	Rüschoff
Bachmann	Krämer	Sehrt-Ricken
Cheng	Krieg	Selenka
Dragon	Liu	Senf
Düring	Manko	Simmet
Eysel	Meller	Ulrich
Faß	Mittermaier	Welzel
Gehrke	Moll	Wünsch
Gehlen	Morgenroth	Zumtobel
Gronemeyer	Müller	
Harnstein	Opferkuch	
Heilmeyer	Payk	
Heuser	Peskar	
Hildmann	Peter	
Klinge	Plath	

An dieser Stelle möchte ich

Herrn Professor Dr. med. Mennel

für die Überlassung des Themas
und seine ständige freundliche und
hilfreiche Unterstützung beim Verfassen
dieser Arbeit ganz herzlich danken.